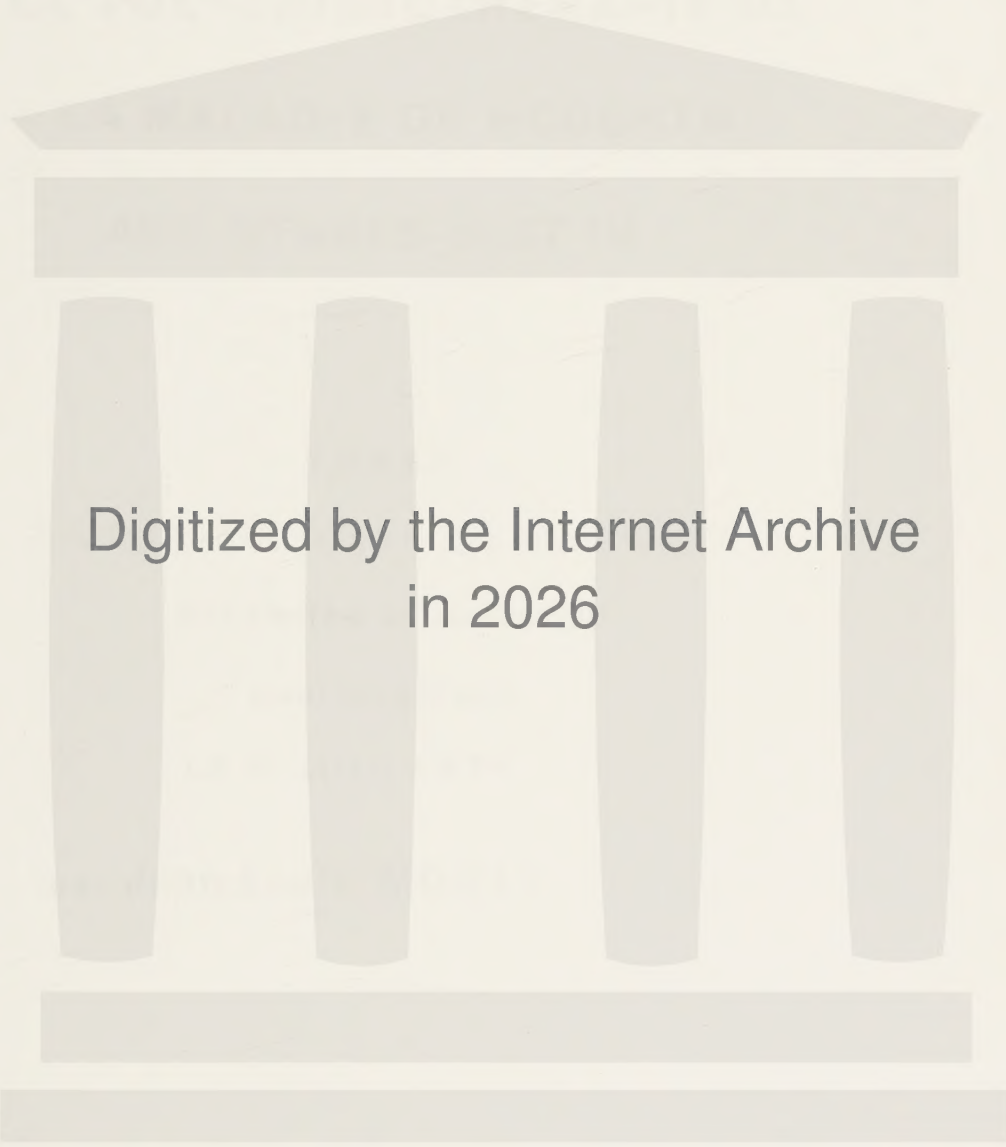


**LA POLYCHIMIOThERAPIE DE
LA MALADIE DE HODGKIN
AUX STADES III ET IV**

**THESE
POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE
Présentée et soutenue
publiquement
LE 5 JUIN 1974**

par Jean Louis MOULY

**Président de Jury: M.le Professeur MIZON
Juges : M.le Professeur LAUDE
: M.le Professeur GENTIT
: M.le Professeur GRUMBACH**



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551517_0013

**LA POLYCHIMIOOTHERAPIE DE
LA MALADIE DE HODGKIN
AUX STADES III ET IV**

**THESE
POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE**

**Présentée et soutenue
publiquement**

LE 5 JUIN 1974

par Jean-Louis MOULY

Président de Jury: M.le Professeur MIZON
Juges : M.le Professeur LAUDE
: M.le Professeur GENTIT
: M.le Professeur GRUMBACH

A la mémoire de mon père

A ma mère

A ma femme

A toute ma famille

A mes amis

A Monsieur le Professeur MIZON

Professeur titulaire à titre personnel
de médecine interne et thérapeutique.
Médecin des hôpitaux - Chef de Service.

Vous me faites le très grand honneur de
présider cette thèse.

Vous m'avez toujours réservé un accueil
bienveillant et sympathique dans votre
service.

Puissiez-vous trouver dans ce travail
l'expression de ma reconnaissance et
de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur LAUDE

Professeur à titre personnel
d'anatomie et d'organogénèse.

Je vous suis reconnaissant de l'honneur
que vous me faites en acceptant d'être
parmi mes juges.

J'ai pu apprécier, au cours de ma forma-
tion médicale, la qualité de votre ensei-
gnement.

Votre large expérience et vos conseils
me sont toujours très précieux.

Ce travail est pour moi, l'occasion de
vous témoigner ma profonde gratitude et
mon sincère attachement.

A Monsieur le Professeur GENTIT

Maître de conférence agrégé
de Médecine interne
Médecin des Hôpitaux

Vous avez eu la grande bonté de me
consacrer votre attention pour la
réalisation de ce travail.

J'ai apprécié tout particulièrement
votre rigueur scientifique et votre
profond respect du malade.

Qu'il me soit permis de vous exprimer
toute ma reconnaissance et ma respec-
tueuse sympathie.

A Monsieur le Professeur GRUMBACH

Maître de conférence agrégé
délégué de Radiologie.

Je suis très honoré de votre présence
dans ce jury.

Je vous prie de trouver ici l'expres-
sion de ma vive reconnaissance pour
l'intérêt que vous avez bien voulu
porter à ce travail.

A tous mes maîtres de la faculté d'AMIENS
et de l'hôpital de COMPIEGNE dont la gran-
de expérience, la vive attention et l'ensei-
gnement si brillant me seront un constant
modèle.

S O M M A I R E

- INTRODUCTION	P. 1
- MALADIE DE HODGKIN	P. 3
- SYMPTOMATOLOGIE CLINIQUE	P. 5
- EXPLORATION PARA-CLINIQUE	P. 12
- CLASSIFICATION	P. 21
- TRAITEMENT DE LA MALADIE DE HODGKIN	P. 24
- SCHEMA DE CE TRAITEMENT	P. 31
- NOS OBSERVATIONS	P. 32
- TOLERANCE VIS-A-VIS DU TRAITEMENT ET RESULTATS DE NOTRE EXPERIENCE PERSONNELLE	P. 89
- CONCLUSION	P. 98
- BIBLIOGRAPHIE	P. 101

I N T R O D U C T I O N

La maladie de HODGKIN compte parmi les grandes hémopathies. Elle doit cette place à la fréquence, à l'originalité de sa physionomie anatomo-clinique, et à l'intérêt des problèmes qu'elle pose tant sur le plan physiopathogénique que sur le plan thérapeutique. Si depuis ces dix dernières années la connaissance de la maladie n'a guère progressé, il faut insister sur les profondes modifications thérapeutiques qui sont intervenues:

- D'une part les progrès de la thérapeutique physique ont permis pour les formes localisées d'obtenir de très longues survies et même des guérisons.

- D'autre part les progrès des chimiothérapies antimitotiques ont donné la possibilité, pour les formes généralisées, d'augmenter le nombre et la qualité des rémissions soit en utilisant de nouvelles médications, soit en modifiant les protocoles d'utilisation.

Le but de notre travail est, après avoir rappelé les conditions nécessaires à la décision thérapeutique, de faire état à propos de seize observations, de notre expérience personnelle du traitement de la maladie de HODGKIN dans ses formes diffusées et généralisées, et d'essayer d'en retirer quelques conclusions pratiques permettant d'assurer au malade le meilleur pronostic immédiat et lointain.

LA MALADIE DE HODGKIN

C'est en 1832 que pour la première fois un auteur anglais Thomas HODGKIN attire l'attention sur une affection "des glandes absorbantes et de la rate" évoluant progressivement vers le cachexie et la mort.

Malgré les travaux de TROUSSEAU qui en décrit les principaux symptômes et surtout, en affirme l'autonomie, cette maladie reste classée dans les "pseudo-leucémies" qui regroupent tous les syndromes polyganglionnaires ne s'accompagnant pas d'altération leucocytaire au niveau du sang.

Ce n'est que grâce aux travaux de PALTAUF qui décrit en 1897 les lésions histopathologiques caractéristiques, et grâce à la thèse de son élève STERNBERG en 1898 qui précise ces lésions dont les caractères inflammatoires et la présence de grandes cellules pathognomoniques en sont les éléments essentiels, que l'on reconnaît enfin la maladie de HODGKIN comme une entité.

Cette maladie sera par la suite souvent désignée sous le nom de LYMPHOGRANULOMATOSE MALIGNE.

SYMPTOMATOLOGIE CLINIQUE

L'élément essentiel de la lésion hodgkinienne est sa localisation élective au niveau du mésenchyme et particulièrement au niveau du tissu conjonctif des organes hématopoïétiques.

Toutefois les lésions débordent souvent en dehors du conjonctif et atteignent également les éléments lymphoïdes des organes hématopoïétiques.

Les lésions peuvent donc siéger partout où il y a du tissu réticulo-endothélial, et par conséquent atteindre de nombreux organes.

Toutefois il faut insister sur le fait que les lésions sont rarement généralisées et qu'elles épargnent habituellement des territoires très importants.

C'est cette distribution des lésions dans l'organisme qui explique le caractère ubiquitaire de la symptomatologie et l'abondance des formes cliniques.

I - Pour la commodité de l'exposé nous envisagerons tout d'abord : LA FORME COMPLETE ET TYPIQUE POLYADENOMEGALIQUE :

Survenant à toutes les époques de la vie, avec une particulière fréquence chez l'adulte jeune entre 20 et 30 ans, la maladie de HODGKIN débute souvent de façon insidieuse.

La fièvre, l'asthénie, les troubles respiratoires, le prurit peuvent, isolés ou associés, révéler la maladie.

Cependant généralement, c'est une adénopathie superficielle qui amène le malade à consulter.

A - ADENOPATHIES SUPERFICIELLES :

Adénopathie cervicale basse, le plus souvent du tiers inférieur de la chaîne carotidienne, de la région sus-claviculaire.

L'unilatéralité est initialement constante, plus tard, lorsque les deux côtés sont atteints, l'asymétrie est de règle.

D'autres localisations sont fréquentes : axillaires, inguinales et crurales.

Les ganglions atteints sont souvent volumineux, de consistance ferme, parfois accolés entre eux, mobiles par rapport au plan profond et à la peau, n'évoluant ni vers la suppuration ni vers la fistulisation.

B - ADENOPATHIES PROFONDES :

Soupçonnées parfois sur une symptomatologie d'emprunt liée aux compressions, elles sont le plus souvent découvertes lors du bilan de l'extension.

C - LA SPLENOMEGALIE :

est inconstante. Lorsqu'elle existe, elle est habituellement modérée, de consistance ferme et régulière.

D - LA FIEVRE :

Fréquente au cours de la maladie, elle peut prendre de nombreux types : continu, rénitent, désordonné. Son aspect le plus caractéristique est toutefois représenté par l'alternance régulière des périodes fébriles et des phases d'apyrexie.

E - LE PRURIT :

Souvent précoce il peut être un signe révélateur de la maladie. La fréquence du prurit est telle que certains auteurs avaient proposé le terme "d'adénie eosinophilique prurigène" pour désigner la maladie de HODGKIN.

II - FORMES CLINIQUES :

Elles sont extrêmement variées et rendent compte du caractère équivoque de l'envahissement du médiastin par la tumeur germinale gonadoblastique.

A - LES FORMES THORACIQUES :

- Adénopathies médiastinales :

Elles ne représentent souvent qu'une localisation particulière de la maladie de HOGKIN dans sa forme typique généralisée, mais elles peuvent également résumer à elles seules toute la maladie.

Les manifestations révélatrices de ces adénopathies sont variées :

- . un syndrome médiastinal avec toux quinteuse, dyspnée s'exagérant par paroxysmes, névralgies, dysphagie, dysphonie, cyanose voire oedème en pelerine.
- . Souvent la symptomatologie est discrète : dyspnée, toux évoquant une affection respiratoire banale.
- . En fait très souvent les adénopathies médiastinales sont asymptomatiques et évoluent insidieusement. Elles sont alors découvertes lors d'examens radiographiques systématiques.

- Épanchement pleural :

Il s'agit d'un épanchement de la grande cavité, souvent abondant, se reproduisant rapidement après ponction.

Devant cet épanchement une étiologie bacillaire ou néoplasique peut être évoquée. En effet l'examen cytologique du liquide montre fréquemment une réaction lymphocytaire, rarement la classique formule bigarrée et exceptionnellement des cellules de STERNBERG.

Dans ces conditions, on comprend la difficulté du diagnostic de maladie de HODGKIN devant un épanchement pleural, en l'absence de toute adénopathie périphérique.

- Forme pulmonaire :

Les troubles respiratoires observés sont le plus souvent liés aux adénopathies médiastinales.

Dans quelques cas il existe une localisation pulmonaire de la granulomatose . Selon qu'il s'agit d'une lésion importante ou de nodules disséminés, les symptômes sont ceux d'une tumeur pulmonaire ou d'une bronchopneumonie disséminée.

Très fréquemment les localisations pulmonaires s'accompagnent d'épanchements pleuraux.

Le diagnostic de ces formes pulmonaires peut être difficile en dehors de toute thoracotomie conduisant à la biopsie pulmonaire, lorsque les lésions parenchymateuses ne s'accompagnent pas de localisations bronchiques visibles à la bronchoscopie.

- Enfin signalons : les localisations cardiaques qui s'accompagnent habituellement de péricardite.

B - FORMES ABDOMINALES :

- La forme leucopéniente fébrile :

Dans cette forme la maladie de HODGKIN est limitée aux ganglions abdominaux profonds très rarement accessibles au palper. La fièvre est précoce, l'asthénie importante, l'amaigrissement vite considérable. La splénomégalie est constante.

- La forme splénique pure : où dominant la fièvre et l'asthénie.

- La forme hépatique :

L'ictère peut relever de plusieurs mécanismes. Il s'agit soit d'un ictère rétentionnel obstructif banal par compression de la voie biliaire extra-hépatique par des adénopathies hodgkiniennes siégeant au niveau du pédicule hépatique,

soit d'un ictère rétentionnel lié à une obstruction de canalicules biliaires intra-hépatiques. Cette obstruction intra-hépatique pouvant elle-même être secondaire à une inflammation banale non spécifique, ou au contraire à une infiltration par des cellules de STERNBERG.

On conçoit ici encore les difficultés diagnostiques de certaines formes même après réalisation d'une laparotomie exploratrice et de biopsies hépatiques.

- Formes digestives : avec localisation au niveau du tractus digestif.

Elles atteignent surtout l'estomac et se présentent comme des tumeurs infiltrantes ou proliférantes, souvent ulcérées.

Ces tumeurs hodgkiniennes sont en général localisées et leur diagnostic est une découverte d'examen anatomopathologique.

C - FORMES CUTANÉES :

A côté des lésions cutanées non spécifiques liées au prurit : erythèmes, placards de lichénification, on peut observer des lésions cutanées granulomateuses : tumeurs cutanées ou placards infiltrés, lisses indolores, violacées, parfois ulcérées.

L'examen découvre dans la plupart des cas d'autres localisations, en particulier ganglionnaires, de la maladie.

D - FORMES OSSEUSES :

Localisations vertébrales sont les plus fréquentes et doivent être recherchées systématiquement même en l'absence de toute symptomatologie clinique.

Les lésions sont habituellement de type ostéolytique.

Les autres localisations osseuses sont plus rares : sternum, ceinture scapulaire, bassin ...

E - MANIFESTATIONS NEUROLOGIQUES :

Elles sont variées et trompeuses, souvent sous la dépendance des lésions osseuses vertébrales (paraplégies spasmodiques) mais aussi localisations épidurales.

F - FORMES ENDOCRINIENNES :

Elles sont rares et ne sont qu'exceptionnellement révélatrices de la maladie.

EXPLORATIONS PARA-CLINIQUES

Ces explorations sont réalisées tout d'abord
dans un but diagnostique et ensuite dans un but
pronostique

I - EXPLORATION A VISÉE DIAGNOSTIQUE :

Plus que l'hémogramme qui ne fera que confirmer l'absence de cellules anormales dans le sang périphérique, tout le problème diagnostique repose sur l'examen histopathologique de l'adénopathie, réalisé non seulement à partir d'une ponction ganglionnaire mais aussi d'une biopsie-exérèse d'un ganglion.

Cette biopsie doit être effectuée selon des critères bien précis. Elle doit être faite avant un traitement actif, avant une exploration : le diagnostic microscopique est en effet compliqué, voire rendu impossible par un traitement préalable (corticoïdes, cytostatiques, radiothérapie) ou par une lymphographie préalable.

Elle doit prélever le ganglion le plus volumineux, si possible deux ganglions voisins ou plus. Il faut proscrire une biopsie partielle. Enfin la localisation du ganglion prélevé doit être indiquée de façon précise.

Il existe des difficultés diagnostiques avec les infiltrats inflammatoires, avec des adénites virales ou parasitaires (toxoplasmose).

Les éléments diagnostiques les plus caractéristiques sont :

- Le polymorphisme cellulaire.
- La cellule de STERNBERG-REED qui est une cellule géante, polylobée, renferme plusieurs nucléoles volumineux très basophiles.
- Des cellules réticulo-histiocytaires possédant des caractères de malignité tels qu'elles sont souvent dénommées cellules pré-sternbergiennes.
- Une fibrose abondante détruisant l'architecture normale du ganglion. .

Selon la nature des lésions histologiques rencontrées, il fut proposé une classification anatomique des maladies de HODGKIN :

CLASSIFICATION DE LUKES

- I - Forme à prédominance lymphocytaire. Les cellules de STERNBERG sont rares.
- II - Forme sclérosante nodulaire.
- III - Forme cellulaire mixte.
- IV - Forme à déplétion lymphocytaire avec cellules de STERNBERG et fibrose.

Le meilleur pronostic correspond au stade I avec prédominance lymphocytaire. Selon certains auteurs en effet, la prédominance lymphocytaire induirait un déficit immunitaire plus ou moins grand.

II - EXPLORATION A VISEE PRONOSTIQUE :

Ces explorations tendent à déterminer l'extension de la maladie et comprennent des examens biologiques à la recherche d'atteintes viscérales, des explorations radiographiques, isotopiques et chirurgicales.

A - BIOLOGIE :

I - Biologie hématologique

- HEMOGRAMME : cet examen fournit un renseignement essentiel : la formule sanguine n'est pas leucémique. Les modifications sanguines sont très variables, on note le plus souvent :
 - . Une anémie discrète
 - . Une hyperleucocytose fréquente entre 10 et 20000 due à une polynucléose neutrophile.
 - . Une éosinophilie dans un tiers des cas, le plus souvent entre 5 et 10%
 - . Une lymphopénie
 - . Une hyperplaquetose
- MEDULLOGRAMME : si on examine la moëlle osseuse par biopsie, c'est à dire par prélèvement histologique et non pas seulement par ponction aspiratrice, on constate que la moëlle est souvent intéressée par les lésions hodgkiniennes et que cette localisation a des conséquences pratiques importantes (10).

Au niveau de la moëlle osseuse les lésions hodgkiniennes sont formées de noyaux granulomateux, à limite nette, dispersés dans le tissu médullaire, contenant des cellules de STERNBERG.

Cette atteinte médullaire est à redouter dans les formes où la maladie s'accompagne des signes évolutifs suivants : fièvre, augmentation de la vitesse de sédimentation, de la fibrinémie, des alpha-2-globulines.

Dans la série des cas étudiés par DUHAMEL (10) l'atteinte médullaire s'observait dans 33 % des cas au stade III, dans 36 % des cas au stade IV, dans 7 % des cas au stade I et dans 12 % des cas au stade II.

L'atteinte médullaire constitue une atteinte viscérale et implique donc un classement au stade IV avec les conséquences pratiques importantes que cela comporte tant au point de vue thérapeutique que pronostique.

II - Biologie hépatique :

L'étude de la biologie hépatique comprend un bilan inflammatoire (tests de floculation, rapport SA/SG) la recherche d'une rétention biliaire (bilirubinémie, taux de phosphatases alcalines) et enfin une étude de la cytolyse (détermination du taux des transaminases : TGO. TGP et d'enzymes plus spécifiques : OCT).

III - Biologie générale :

Elle comporte la vitesse de sédimentation, l'électrophorèse des protéines sériques, la sidérémie, la fibrinémie.

IV - Biologie mettant en évidence la faillite des mécanismes immunitaires :

- . Etude des réactions à la tuberculine avec IDR à 10 unités (négativité)
- . Test de transformation lymphoblastique (TTL) à la phytohémagglutinine (défaut)
- . Dosage des gamma-globulines (diminution)
- . Lymphocytes (diminution).

B - EXPLORATIONS ISOTOPIQUES :

Avec l'avènement des explorations par les radio-isotopes naquit l'espoir de pouvoir explorer les viscères intra-abdominaux sans avoir recours à la laparotomie.

Malheureusement les confrontations anatomo-scintigraphiques réalisées par de nombreux auteurs ont permis de mettre en évidence les limites des scintigrammes hépatiques et spléniques.

En effet comme l'ont montré ROBILLARD & COLL. (11) La scintigraphie splénique est fiable à 88 % si elle montre une splénomégalie de type lacunaire, et à 82 % lorsque le scintigramme est normal.

Pour ce qui est de la scintigraphie hépatique LIPTON & COLL. (12) pensent que le meilleur indice d'atteinte hépatique serait l'hétérogénéité de la fixation du produit. Mais là encore il ne s'agit que d'un élément de présomption et non de certitude.

C - RADIOGRAPHIE :

L'examen radiologique a un rôle essentiel dans le bilan et la surveillance de la maladie de HODGKIN.

I - Radiographie médiastino-pulmonaire .

- à la recherche d'adénopathies médiastinales. Des clichés radiographiques standards face et profil, des tomographies surtout isolent au sein du médiastin les adénopathies, jugent de leur importance et permettent de suivre leur évolution. L'aspect radiologique des adénopathies est variable, mais avec une tendance à l'asymétrie des localisations.

Les tomographies de profil doivent rechercher les adénopathies antéro-supérieures rétro-sternales que l'on observe dans 15% des cas (14)

- à la recherche d'une atteinte pulmonaire. Les lésions pulmonaires peuvent réaliser plusieurs aspects radiologiques : forme hilo-médiastinale, faite de prolongements opaques à partir des adénopathies

formes à type d'infiltrats segmentaires, lobaires ou non systématisés, plus rarement aspects nodulaires ou miliaires.

II - Radiographies osseuses :

Les lésions osseuses sont relativement fréquentes : 10 à 15 % (14) et réalisent des aspects ostéolytiques ou mixtes le plus souvent. Les formes condensantes pures sont rares. Les segments le plus souvent atteints sont le rachis, les côtes, le bassin.

III - LYMPHOGRAPHIE :

Réalisée par voie pédieuse bilatérale elle montre sur les clichés précoces les vaisseaux lymphatiques et elle permet sur les clichés tardifs d'étudier la structure ganglionnaire.

Le ganglion hodgkinien se caractérise dans la forme habituelle par les trois signes lymphographiques suivants :

- l'hypertrophie, très variable mais parfois considérable.
- la présence de lacunes petites, moyennes ou énormes, réalisant au maximum un ganglion "fantomatique" où seuls les sinus périphériques sont opacifiés.

. l'inégalité de l'atteinte dans une même chaîne et d'un côté à l'autre. Des ganglions lacunaires voisinent avec d'autres d'aspect normal et il est exceptionnel que tous les ganglions sous diaphragmatiques soient atteints (14).

Les images lymphographiques restent visibles plusieurs mois après la réalisation de l'examen et permettent par conséquent d'étudier l'évolution des adénopathies sous-diaphragmatiques.

A propos de la lymphographie, il faut remarquer que les images ganglionnaires observées ne possèdent aucun caractère pathognomonique et qu'elles ne doivent pas faire porter un diagnostic qui reste le fait de l'histopathologie.

Enfin si l'intérêt de la lymphographie est considérable dans l'étude des chaînes lymphatiques iliaques et latéro-aortiques, il faut insister sur le fait que cet examen n'explore pas les chaînes iliaques internes, mésentériques le groupe coeliaque et les lymphatiques des pédicules hépatiques et spléniques.

D - CHIRURGIE :

La laparotomie exploratrice trouve ses indications dans les limites de la lymphographie et des explorations isotopiques.

Elle est indiquée systématiquement avant tout traitement, chez les malades dont le bilan d'extension montre que la maladie de HODGKIN est limitée aux territoires ganglionnaires sus-diaphragmatiques (Stades I et II). Certains auteurs pensent qu'elle doit être réalisée également chez les malades porteurs d'une maladie au stade III dont l'atteinte sous-diaphragmatique est mise en évidence par la lymphographie, afin d'éviter les erreurs d'interprétation en excès.

L'intérêt de la laparotomie exploratrice systématique repose sur le fait qu'elle permet :

- . La biopsie de ganglions explorés par la lymphographie, afin de redresser les erreurs d'interprétation par défaut ou par excès.
 - . L'exploration et la biopsie des ganglions non explorés par la lymphographie.
 - . Des biopsies hépatiques : biopsies superficielles au niveau du bord inférieur du lobe droit et du bord inférieur du lobe gauche.
biopsies profondes en plein parenchyme.
 - . Une biopsie splénique ou la splénectomie.
-

CLASSIFICATION

Au terme de ce bilan clinique et para-clinique, il est possible de juger de l'extension de la maladie et de ranger les malades dans un des stades évolutifs de la classification admise depuis le symposium de STANFORD en 1970.

CLASSIFICATION DE STANFORD (1970)

STADE I : UN SEUL TERRITOIRE GANGLIONNAIRE

STADE II : DEUX TERRITOIRES, OU PLUS ; CONTIGUS OU NON ;
MÊME COTÉ DU DIAPHRAGME

STADE III : TERRITOIRES AU DESSUS DIAPHRAGME
& EN DESSOUS
& / OU ANNEAU DE WALDEYER
& / OU LA RATE

STADE IV : DISSÉMINATION GANGLIONNAIRE
& / OU ATTEINTE VISCÉRALE
(POUMONS . FOIE . OS . MOELLE OSSEUSE . PEAU)

Cette classification n'étant fondée que sur les données de l'extension topographique, il convient d'attribuer à chaque stade :

- I - Une lettre A ou B selon qu'il n'existe pas ou qu'il existe des signes cliniques généraux :

- . Fièvre
- . Prurit généralisé
- . Sueurs nocturnes
- . Perte de poids, asthénie.

-II - Une lettre a ou b selon que l'on ne retrouve pas ou que l'on retrouve des signes biologiques tels que :

- . Hyperleucocytose 12000/mm³ avec PN 75%
- . Vitesse de sédimentation 40 la première heure.
- . Fibrinémie 5 g %
- . Albumine 35 g %
- . Alpha-2-globulines 10 g %
- . Sidéremie 70 gamma %

Enfin certains auteurs insistent également sur l'élément pronostic que peut représenter le type histologique de la maladie de HODGKIN, sans que toutefois ceci ne comporte de conséquence sur le plan thérapeutique.

TRAITEMENT DE LA MALADIE DE HODGKIN

RAPPEL HISTORIQUE

L'historique de la chimiothérapie antimitotique de la maladie de HODGKIN comprend plusieurs périodes :

- Une première période de 1945 à 1954 débutant avec la découverte par JACOBSON de la moutarde à l'azote (caryolysine*) qui permet d'obtenir les premières rémissions complètes, puis successivement sont synthétisés :

- . Les moutardes aromatiques (chloraminophène*)
(chlorambucil*)
- . Les phosphoramides (Endoxan*)
- . Les éthylènes imines quinones
- . La triéthylène mélamine (TEM* en 1951)
- . La triéthylène thiophosphoramide (THIOTEPA* en 1954)

Tous ces composés agissent sur la cellule maligne par des mécanismes biochimiques voisins :

Il s'agit d'antimitotiques alcoylants radio-mimétiques entre lesquels il existe presque toujours une résistance croisée.

- Une deuxième période 1954-1962 où aucun médicament, aucune méthode nouvelle n'apparaît, et au cours de laquelle "on en est réduit à codifier la posologie et les combinaisons des médicaments antérieurement connus".

- Une troisième période s'ouvre à partir de 1962 avec l'apparition de nouvelles chimiothérapies antimittotiques :

- . Vincaléucoblastine
- . Méthylhydrazine
- . Rufochromomycine
- . Bléomycine

mais aussi avec l'apparition de nouvelles associations conduisant aux polychimiothérapies actuelles.

MODALITES THERAPEUTIQUES ACTUELLES

Le choix entre les deux possibilités de traitement physique ou chimique, de la maladie de HODGKIN dépend essentiellement du stade évolutif et l'on comprend dès lors l'importance du bilan complet clinique et para-clinique, voire chirurgical avant toute décision thérapeutique.

Actuellement la plupart des auteurs semblent d'accord pour traiter les stades I et II par les moyens physiques et les stades III et IV par la polychimiothérapie antimitotique.

- I- Les progrès des THERAPEUTIQUES PHYSIQUES :

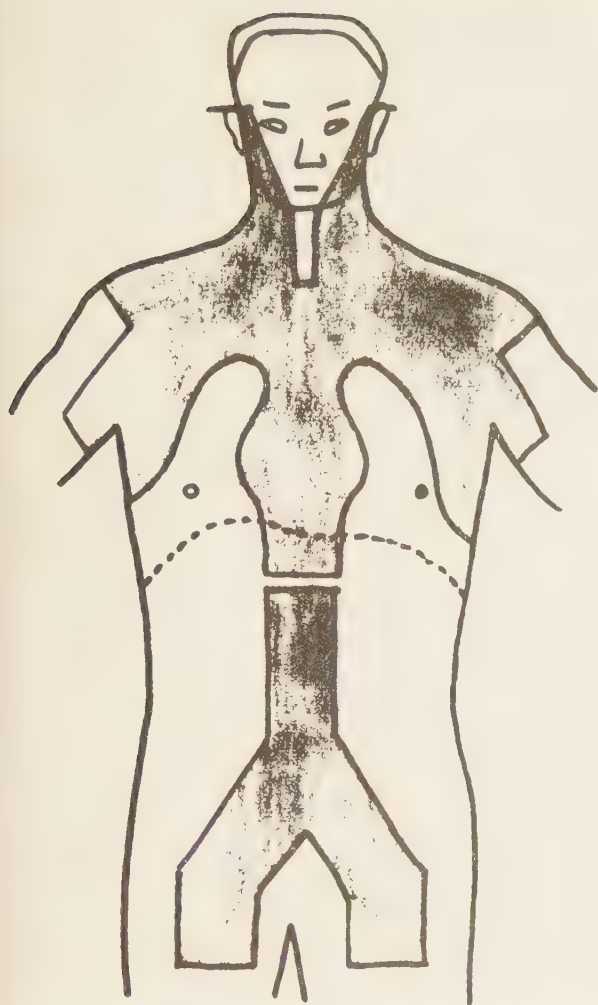
En quelques années la radiothérapie dite conventionnelle et palliative a évolué vers une radiothérapie à haute énergie et à visée radicale.

Depuis son introduction en 1942, le cobalt a bouleversé les modalités d'application et de distribution de la dose.

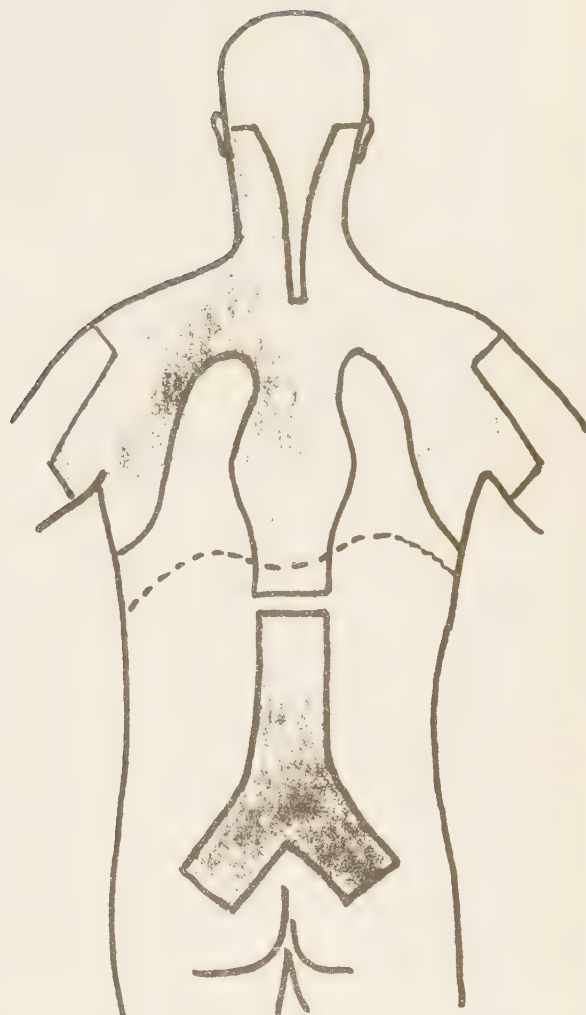
Pour la plupart des auteurs il faut administrer 4000 rads sur le territoire atteint et 3000 à 3500 rads sur les territoires adjacents en 4 à 6 semaines au maximum.

Les irradiations par grands champs sont utilisées :

- .le champ en "Y" renversé qui permet l'irradiation des chaînes lombaires et iliaques de chaque côté
- .le champ dit en "mantelet" pour les localisations sus-diaphragmatiques.



(vue antérieure)



(vue postérieure)

Schéma d'irradiation des formes localisées sus et sous diaphragmatique selon les champs dits en "Y" renversé et en "mantelet".

Les résultats de cette radiothérapie sont résumés dans les tableaux suivants (15) :

	Aux Stades I et II	Aux Stades III et IV
Survie à 5ans	60 à 90 %	20 à 40 %
Survie à 10ans	50 %	10 %

Les résultats inférieurs obtenus aux stades III et IV font que les auteurs préfèrent la chimiothérapie dans les stades III et IV.

- II - CHIMIOOTHERAPIES ACTUELLES :

Plusieurs protocoles de la polychimiothérapie antimitotique ont été proposés, mais il semble que les meilleurs résultats soient obtenus par les deux schémas suivants :

- A - Association de vincalcéublastine, rufocromomycine et thiophosphoramide (protocole H 4-66, H6-67).

Le protocole H4-66 comporte un traitement d'attaque de trois mois fait de :

Une fois par semaine injection dans la tubulure d'une perfusion intraveineuse de vincalcéublastine (10 mg) thiotépa (10 mg) et rufocromomycine (200 gammas). D'autre part, per os, méthyl-hydrazine (50 à 150 mg/J selon la tolérance).

Au terme de ce traitement d'attaque, un traitement d'entretien fait de 6-mercaptopurine (45mg/m² soit 1 à 2 comprimés/J) et méthotrexate (12mg/m² soit 5 à 20 mg intra-musculaire une fois par semaine selon la tolérance hématologique) , ~~et~~ mis en oeuvre et sera interrompu périodiquement pour des réinductions comportant la même association que celle utilisée pour le traitement d'attaque.

Le taux de survie à 1 an est de 86 % (16).

- B - Association de moutarde à l'azote, vincristine, méthyl-hydrazine et prédnisone (protocole H2-65 ou protocole MOPP).

Le protocole de cette polychimiothérapie comporte six cures, une cure par mois de 14 jours chacune, de l'association suivante :

CARYOLYSINE* - ONCOVIN* - NATULAN* -
et PREDNISONE (aux cures 1 & 4).

Diagramme des cures I et 4 :

. CARYOLYSINE* I.V. 6mg/m ² —	x	x
. ONCOVIN I.V. 1,4 mg/m ² —	x	x
. NATULAN 100mg/m ² /J ———	xxxxxxxxxxxxxxxx	
. PREDNISONE 40mg/m ² /J ———	xxxxxxxxxxxxxxxx	
	J1	J7 J14

Diagramme des cures 2, 3, 5, 6 :

. CARYOLYSINE I.V. 6 mg/m ² —	x	x
. ONCOVIN I.V. 1,4 mg/m ² —	x	x
. NATULAN 100 mg/m ² /J ———	xxxxxxxxxxxxxxxx	
	J1	J7 J14

L'intervalle entre les cures est au moins de 14 jours; à partir de ce délai une nouvelle cure est entreprise à doses totales quand les leucocytes dépassent 2000/mm³ et les plaquettes 120.000/mm³, à demi-doses entre 1500 et 2000 globules blancs et/ou 80 et 120.000 plaquettes/mm³.

Les doses ainsi ajustées selon l'hémogramme sont modifiées en cas de mauvaise tolérance prévisible ou constatée :

- . Pas de prédnisone en cas d'ulcère digestif, en cas d'antécédents de diabète ou de troubles psychiques.
- . Diminution de moitié des doses ou arrêt de l'ONCOVIN* en cas de syndrome pseudo-occlusif, de polynévrite.
- . Diminution ou arrêt de la méthyl-hydrazine en cas d'intolérance digestive sévère.

À l'issue des six mois de traitement d'attaque, un nouveau bilan est réalisé avant d'entreprendre le traitement d'entretien.

Deux éventualités sont à envisager :

. Rémission complète (stade 0) :

VELBE* I.V. tous les 15 jours pendant trois mois puis tous les mois. La posologie du VELBE* est fonction de la leucocytose.

. Rémission incomplète (stade I ou II) :

cobaltothérapie de complément selon la technique habituelle pour la maladie de HODGKIN, puis traitement d'entretien par le VELBE* comme précédemment.

Un schéma résume ce traitement de la maladie de HODGKIN aux stades III et IV à la page suivante.

Pour notre part c'est cette association que nous avons utilisée chez nos malades.

TRAITEMENT DE LA MALADIE DE HODGKIN : STADE IV & III

POLYCHIMIOThERAPIE

<u>ASSOCIATION</u> — {	CARYOLYSINE	6 MG / M ² / SEM	I.V
	ONCOVIN	1,4 MG / M ² / SEM	I.V
	NATULAN	100 MG / M ² / JOUR	PER OS
	PREDNISONNE	60 MG / M ² / JOUR	PER OS
LES CURES 1 & 4			

6 CURES DE 14 JOURS SÉPARÉES DE 14 JOURS DE REPOS

BILAN COMPLET

1- RÉMISSION COMPLÈTE

TRAIT. ENTRETEN

{ PDT 3 MOIS : VELBE IV / 15 JOURS
PUIS VELBE IV / MOIS PDT 4-5 ANS

2.- RETOUR A UN STADE I ou II

COBALTOThÉRAPIE DE COMPLÉMENT PUIS ENTRETEN IDEM AU 1°

- NOS OBSERVATIONS -

D... ARTHUR 45 ANS

SEPT. 69	FEV. 70	AOUT 70	MARS 71	MARS 72	AVRIL 74
D'APPEL	PRURIT +++ ADENOPATHIES				
					
XTENSION	EG 4 4	EG L RAS	L	L	L
	GR 3,9 M GB 21.000 P.N. 79 % P.E. 9 % VS 110/130 K1 / T.FLOCUL. ⊖	GR 4,9 M GB 4900 PH 67 % PE 9 %	GR 4,7 M GB 4000 PH 69 % PE 2 %	GR 4,6 M GB 7700 PH 65 %	
IOLOGIE		L	L	LYMPHO. NORMALE	L
STADE	III B				
TRAITEM.	O				
			VLB: 1 iv / semaine		VLB / mois

OBSERVATION N° I

Monsieur D... arthur, âgé de 45 ans, est traité depuis six mois pour un prurit d'étiologie indéterminée, rebelle à toutes les thérapeutiques symptomatiques.

Lorsqu'il est hospitalisé il se plaint toujours d'un prurit important, ayant entraîné des lésions de grattage avec une lichéification de la peau. L'état général est altéré avec un amaigrissement important.

L'examen physique met en évidence un syndrome polyadénomégalique atteignant les territoires jugulo-carotidiens bilatéraux, sus-claviculaire gauche, axillaire droit, inguinaux bilatéraux. La palpation montre qu'il s'agit d'adénomégalias dures, fermes, indolores, roulant sous la peau et sur les plans profonds sans aucun phénomène de périoadénite.

La biopsie ganglionnaire pratiquée au niveau du creux sus-claviculaire gauche permet d'affirmer le diagnostic de maladie de HODGKIN en montrant la présence de cellules de STERNBERG et la destruction architecturale ganglionnaire.

Le bilan biologique montre une discrète anémie à 3,9 $\bar{M}$ globules rouges, une leucocytose à 21.000 dont 79% de polynucléaires neutrophiles et 9% d'éosinophiles. L'électrophorèse des protéines sériques montre une augmentation des alpha-I- globulines. La vitesse de sédimentation 110/130. Le reste du bilan biologique est normal et en particulier la biologie hépatique n'est pas perturbée.

Sur le plan radiographique les clichés thoraciques montrent un élargissement du médiastin moyen lié à la présence d'une adénopathie latéro-trachéale gauche.

Le parenchyme pulmonaire est par ailleurs strictement normal. La lymphographie confirme l'atteinte sous diaphragmatique sous la forme d'adénomégalias siégeant au niveau des chaînes iliaques et lombo-aortiques. Les ganglions sont hypertrophiés présentent une morphologie anormale, d'aspect lacunaire.

En conclusion nous portons le diagnostic de maladie de HODGKIN au stade III B b en raison des signes cliniques de diffusion sous la forme d'un prurit et d'une altération de l'état général importante, de signes biologiques tels que : une augmentation importante des alpha-I- globulines et une vitesse de sédimentation particulièrement augmentée.

Le traitement polychimiothérapique est mis en oeuvre selon le schéma classique, La tolérance est satisfaisante tant sur le plan hématologique que clinique en dehors de l'apparition d'une aréflexie rotulienne bilatérale.

Le bilan général refait à l'issue de cette polychimiothérapie permet de constater une rémission complète. En effet il n'existe plus d'adénomégalie superficielle palpable. La radiographie thoracique montre un médiastin normal. Quant aux clichés de contrôle de la lymphographie ils mettent en évidence une régression très nette des lésions.

Enfin sur le plan biologique l'hémogramme est normal, ainsi que la vitesse de sédimentation et l'électrophorèse des protéines sériques.

Dès lors un traitement d'entretien est mis en oeuvre sous la forme d'une perfusion intra-veineuse par semaine de VELBE et ceci pendant 44 mois.

Un bilan complet comportant de nouveau une lymphographie, vient d'être effectué. Tous les examens se révèlent strictement normaux. Désormais ce malade reçoit une perfusion de VELBE chaque mois.

OBSERVATION N° 2

Madame C... Marie-Claude, âgée de 27 ans, est traitée par antibiotique depuis 6 mois pour des adénopathies cervicales jugulo-carotidiennes gauches, lorsqu'elle est hospitalisée pour la première fois.

L'hospitalisation de cette malade est motivée par la persistance des adénomégalias et surtout par une importante altération de l'état général, une hyperthermie à 39°.

L'examen clinique montre outre les signes généraux, l'extension des adénopathies qui touche les chaînes jugulo-carotidiennes depuis la région occipitale jusqu'au niveau du creux sus-claviculaire. Il s'agit d'adénopathies fermes, indolores, sans périadénite.

La palpation des aires ganglionnaires ne permet pas de retrouver d'autres adénomégalias. Sur le plan abdominal l'examen révèle une hépatomégalie franche, débordant de un travers de main le rebord costal. Il s'agit d'une hépatomégalie indolore et de consistance régulière. De même il est retrouvé une splénomégalie dont le pôle antérieur est perçu à trois travers de doigt du rebord costal.

Sur la plan paraclinique l'hémogramme révèle : 4,1 $\overline{M}$ globules rouges, 4100 globules blancs dont 70 % de polynucléaires neutrophiles et 3% d'éosinophiles. La vitesse de sédimentation est à 100/133. L'électrophorèse des protéines sériques montre une élévation importante des alpha-2- globulines. Enfin la biologie hépatique permet de retrouver des perturbations importantes sous la forme d'une positivité des tests inflammatoires et d'un taux de phosphatases alcalines à 25 unités.

Une biopsie ganglionnaire est réalisée au niveau de la chaîne jugulo-carotidienne gauche. L'étude histologique du prélèvement permet de porter le diagnostic de maladie de HODGKIN en montrant des cellules de STERN-BERG caractéristiques.

Le bilan d'extension réalisé permet de retrouver sur les clichés thoraciques un élargissement du médiastin en rapport avec des adénopathies du carrefour trachéo-bronchique. Quant à la lymphographie, elle montre des adénopathies pathologiques siégeant au niveau des chaînes iliaques et lombo-aortiques.

Nous avons donc porté le diagnostic de maladie de HODGKIN au stade IV B b, compte tenu de l'extension ganglionnaire, de la localisation viscérale hépatique, des tests généraux sous la forme d'une hyperthermie à 39° et d'un amaigrissement important, enfin compte tenu de tests biologiques de diffusion sous la forme d'une augmentation importante des alpha-2- globulines et d'une vitesse de sédimentation très augmentée.

La malade est soumise à un traitement polychimiothérapique de Mars à Août 1969.

Le bilan clinique et paraclinique effectué à l'issue de cette polychimiothérapie permet de conclure à une rémission complète. En effet il n'y a plus d'adénopathies superficielles palpables. Le foie n'est plus augmenté de volume. La rate n'est plus perceptible, même en inspiration forcée. Enfin sur le plan biologique, tous les tests sont redevenus normaux : vitesse de sédimentation à 10/20, électrophorèse des protéines sériques normale, taux des phosphatases alcalines à une unité, tests de floculation

hépatiques négatifs.

Dès lors Madame C... Marie-Claude est soumise à un traitement d'entretien par le VELBE à raison d'une injection par semaine pendant 6 mois, puis d'une injection de VELBE chaque mois.

Le dernier bilan effectué il y a quelques semaines, permet de confirmer le maintien d'une rémission complète.



... Marie-Claude

LYMPHOGRAPHIE

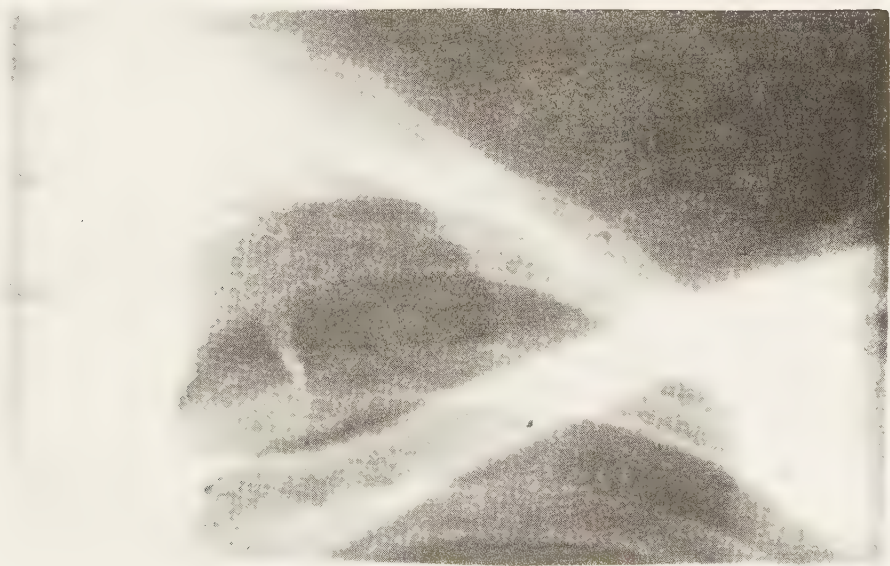
AVANT TRAITEMENT



APRES TRAITEMENT

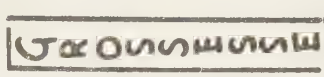


C... Marie-Claude
LYMPHOGRAPHIE
AVANT TRAITEMENT



APRES TRAITEMENT

C... JOCELYNE 31 ANS

	JAN. 70	JUIN 71	AOUT 71	JAN: 72	MARS 72	JUIN 72	Mai 73	AVRIL 74
S. D'APPEL	ADENOPATHIES	ADENOPATHIES AMENORRÉES						
EXTENSION		 EG 88 INFILTRATION SUS-CUTANÉE	 EG 7 INFILTRATION REGLES ↓	 GR 4,6 M GB 7700 PN 73% PE 3% VS) NM ELECT.)	 EG ↓ GR 4,1 M GB 5300 PN 74% PLAQ. 320 000 VS 15/24	↓	 GROSSESE (normal)	 GR 3,8 M GB 8400 PN 59% PLAQ 400 000 VS: 35 T.FOCUL. ⊕ TCO 30 TGP 24 ELECTROPN ↓ SIDEREMIE 74 Y RX ↓ Bio. ↓
BIOLOGIE		GR 3,9 M GB 32 000 PN 87% PLAQ 230.000 VS 110/130 K ₁ ↑ T.Focul. ⊕ SIDEREMIE 145 Y		T.FOCUL. ⊕ SID. 30 Y	103 Y	↓		
STADE		IV		I	COBALT "Y convert" 5000 RADS LYMPHO. PAS DE REACTION	0	0	0
TRAITEM.	0	POLYCHIMIOThERAPIE		SPLENECTOMIE RAS	VLB/15:	VLB/15:	↑ VLB REPRISE PN 14/24	VLB/15:

OBSERVATION N° 3

Madame C... Jocelyne, âgée de 31 ans, consulte pour la première fois en Juin 1971, en raison de l'apparition d'une aménorrhée.

L'interrogatoire de cette malade permet de retrouver la notion d'une adénopathie axillaire isolée, évoluant depuis 18 mois environ. Cette adénopathie n'avait fait l'objet d'aucun contrôle médical et d'aucune exploration. Lorsque Madame C... est hospitalisée, elle se plaint non seulement d'une aménorrhée évoluant depuis trois mois, mais également d'une altération de l'état général avec amaigrissement.

L'examen clinique permet de retrouver l'adénopathie axillaire mais également une extension ganglionnaire au niveau des deux chaînes jugulo-carotidiennes et des deux creux sus-claviculaires. Les adénopathies présentent des caractères malins puisqu'elles sont fermes, indolores et évoluant sans périadénite. Par ailleurs l'examen clinique permet également de retrouver une infiltration du tissu cellulaire sous-cutané de toute la région thoracique antérieure droite. Cette infiltration qui est dure, indolore s'étend depuis la région claviculaire jusqu'à la région mammaire.

Le reste de l'examen clinique est sensiblement normal et il n'existe en particulier aucune adénopathie inguinale, pas d'hépatomégalie ni de splénomégalie. Sur le plan pleuro-pulmonaire, il faut toutefois noter une discrète diminution du murmure vésiculaire au niveau de la base droite.

Sur le plan biologique : l'hémogramme révèle une discrète anémie à 3,9 $\overline{M}$ globules rouges, une hyperleucocytose à 32.000 dont 87 % de polynucléaires neutrophiles.

La vitesse de sédimentation est très augmentée à 110/30. Les tests de floculation hépatique montrent des phénomènes inflammatoires puisqu'ils sont positifs. L'électrophorèse des protéines sériques met en évidence une augmentation des alpha-1-globulines. Le reste des examens biologiques est normal.

Nous réalisons une biopsie ganglionnaire au niveau du creux sus-claviculaire droit. L'examen histologique permet de porter le diagnostic de maladie de HODGKIN.

Le bilan d'extension que nous réalisons permet sur les clichés de lymphographie de voir une hypertrophie ganglionnaire avec des aspects pathologiques, lacunaires au niveau des chaînes iliaques et lombo-aortiques, avec toutefois une prédominance au niveau des chaînes droites. Les clichés thoraciques confirment l'examen clinique en mettant en évidence un discret épanchement de la base droite. Par ailleurs le parenchyme pulmonaire apparaît normal mais, toutefois, l'interprétation est rendue difficile par la diminution de la transparence observée au niveau de l'hémithorax droit qui est liée à l'épaississement de la paroi par l'infiltration sous-cutanée. A noter également sur les clichés thoraciques l'existence d'une adénopathie latéro-trachéale droite sous la forme d'une image arrondie, bien limitée au niveau de son bord externe.

En conclusion nous portons le diagnostic de maladie de HODGKIN au stade IV B en raison de l'extension ganglionnaire et des localisations viscérales sous la forme d'une lésion cutanée, d'un épanchement pleural, de tests hépatiques perturbés.

Madame C... Jocelyne est dès lors soumise à un traitement polychimiothérapique.

Au cours du traitement nous notons dès la 3ème cure une amélioration de l'état général, une régression très nette de la lésion cutanée et surtout la disparition de l'aménorrhée.

Au terme de la polychimiothérapie le bilan clinique se révèle strictement normal. Sur le plan paraclinique biologique il n'est plus observé de modification de la vitesse de sédimentation, du profil électrophorétique des protéines sériques, des tests de floculation hépatique. L'hémogramme est également normal.

Seuls les clichés de contrôle montrent le persistance d'adénomégalie au niveau de la région lombos-aortique en regard des 1ère et 2ème vertèbres lombaires. Ces adénomégalies gardent l'aspect grillagé, pseudo-lacunaire.

En raison de la persistance des images lymphographiques, une laparotomie exploratrice avec splénectomie, est pratiquée. L'examen histo-pathologique ne montre pas de cellules de STERNBERG.

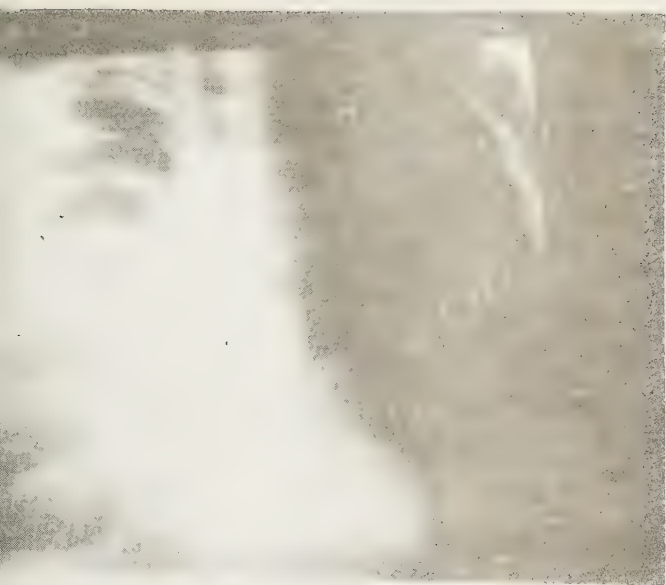
Cependant une cobaltothérapie est instituée selon la technique de l'"Y" renversé. Les doses sont de 5000 rads par champ.

A l'issue de cette cobaltothérapie un nouveau contrôle des images lymphographiques montre la persistance des aspects précédemment observés. Il semble donc que ces aspects soient liés à l'existence d'adénopathies séquellaires ne possédant plus de caractères d'évolutivité. Madame C... Jocelyne est alors soumise à un traitement d'entretien par le VELBE* à raison d'une injection par mois. Ce traitement est poursuivi de Juin 1972

à Mai 1973. A cette date, nous avons interrompu la chimiothérapie en raison de la survenue d'une grossesse.

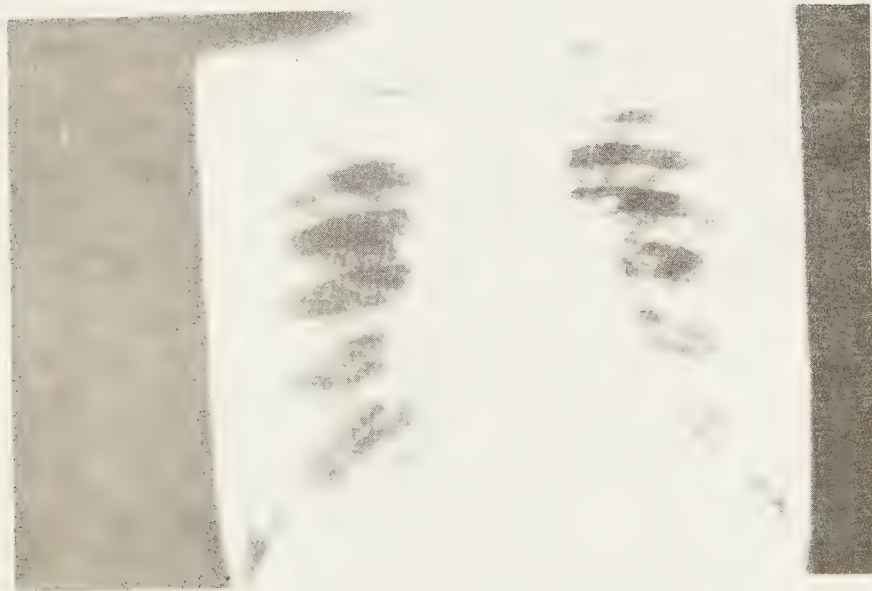
Après neuf mois d'interruption thérapeutique le malade a fait l'objet d'un nouveau bilan clinique, para-clinique qui a permis de confirmer la persistance d'une rémission complète.

A noter que l'accouchement s'était réalisé de façon tout à fait normale et que l'enfant ne présentait aucun trouble.



C... Jocelyne

RADIOGRAPHIE THORACIQUE DE FACE
AVANT TRAITEMENT

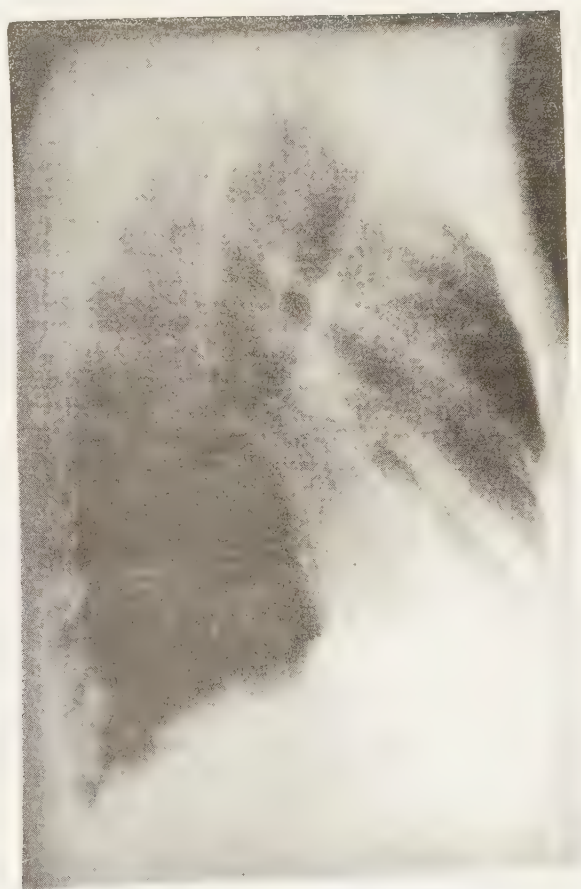


APRES TRAITEMENT



C. Jocelyne

RADIOGRAPHIE THORACIQUE DE PROFIL
AVANT TRAITEMENT



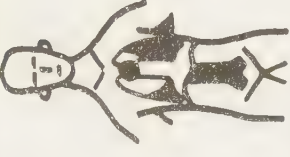


C... Jocelyne

LYMPHOGRAPHIE AVANT TRAITEMENT



APRES TRAITEMENT

	NOV. 67	FEV. 68	AVR. 68	DEC. 69	MARS 70	AOUT 70	SEPT. 70	
D'APPEL	ADENOPATHIES CERVICALES			EPANCHEMENT PLEURAL G	EPANCHEMENTS PLEURAUX AMENORRHEES			
XTENSION	 EG 11	 EG 11	 VS 11	 T° 38° EG 11	 T° 39° EG 11	 RAS	 RAS	
BIOLOGIE	VS 11	VS 11	VS 11		QR 5,1 M QB 10800 PN 87% PLAQ 350.000 VS 63/107 ... RAS	QR 4,3 M QB 11000 PN 79% PE 5% PLAQ 180000	QR 3,5 M QB 4300 PN 77% PLAQ 50.000 ELECTROPH. NORMALE BILAN HEP. RAS	
STADE		II			IV			
TRAITEM.	O	COBALT	O	PONCTIONS* EVACUATRICES	POLYCHIMIOtherapie	VLB/SEMAINE.		

B... MARYVONNE 19 ANS

	MAI 71	JUIN A NOV. 71	DEC. 71	JAN. 72	
S. D'APPEL	AMENORRHÉE	AMENORRHÉE	AMENORRHÉE		
EXTENSION				COMPLICATION ENCEPHALIQUE MENINGO-ENCEPHALITE DE VARICELLE 8 J APRÈS L'INJECTION DE VLB	
BIOLOGIE	GR 3,6 M GB 12000 PN 81% PLAQ 190000 VS 54/98 α_2 ↑ TG 025U T. FLOCCUL. ⊕	GR 4,4 M GB 6.100 PN 81% PLAQ 170.000 VS 50/113	GR 4,1 M GB 4300 PN 69% PLAQ 180.000 VS 60/120		
ST ADE	III RECHUTE		I	DCD	
TRAITEM.	SPLENECTOMIE → STERNBERG	POLYCHIMITHERAPIE → STERNBERG	CURAGE AXILLAIRE → STERNBERG	VLB	

OBSERVATION N° 4

Madame B... Maryvonne, âgée de 19 ans, est porteuse d'une maladie de HODGKIN diagnostiquée en Février 68. Le bilan topographique d'extension réalisé alors permet d'affirmer un stade II B sus-diaphragmatique.

Le traitement repose alors sur une cobaltothérapie selon la technique du "mantelet" à des doses atteignant 4200 rads par champ irradié.

A l'issue de ce traitement physique, le bilan réalisé en Avril 1968 permet de retrouver la persistance d'une adénopathie moyenne latéro-trachéale gauche.

Malheureusement aucun bilan précis n'a été effectué à cette époque et la malade n'a reçu aucun traitement d'entretien.

En Mars 1970, c'est à dire 25 mois après le début du traitement initial Madame B... Maryvonne est hospitalisée en raison de la survenue d'un épanchement pleural gauche.

Le bilan clinique réalisé alors permet de mettre en évidence un épanchement pleural très important de la grande cavité de la plèvre gauche, un épanchement d'abondance moyenne à droite, l'existence d'une adénopathie axillaire gauche. Par ailleurs il faut noter un amaigrissement important et une hyperthermie oscillant aux alentours de 39°, et enfin une aménorrhée évoluant depuis trois mois.

Sur le plan biologique l'hémogramme révèle 5,1 $\bar{M}$ globules rouges, 10.800 globules blancs dont 87 % de polynucléaires neutrophiles, la vitesse de sédimentation est à 63/107. Le bilan hépatique, le profil électrophorétique des protéines sériques, la sidérémie ne sont pas modifiés.

Sur le plan radiologique, les clichés confirment l'épanchement pleural bilatéral, la persistance d'une adénopathie médiastinale moyenne. La lymphographie montre des adénopathies inhomogènes siégeant au niveau des chaînes iliaques et lombo-aortiques.

Une polychimiothérapie est mise en oeuvre à la suite d'une biopsie d'un ganglion axillaire qui montre la présence de cellules de STEPNBERG. La malade est alors au stade IV B. Au cours de ce traitement, des ponctions pleurales itératives sont réalisées et permettent l'évacuation d'un liquide chyliforme qui de façon globale, atteindra l'abondance de 14 litres. Ces ponctions sont étagées sur 2 $\frac{1}{2}$ mois.

En septembre 70 un bilan clinique, biologique et radiologique permet d'affirmer la rémission complète. Un traitement d'entretien par le VELBB* est mis en oeuvre à raison d'une perfusion par semaine.

En Mai 1971, soit neuf mois après l'obtention de la rémission complète, Madame B... se plaint de nouveau d'une aménorrhée. L'examen clinique montre alors la réapparition d'une adénopathie axillaire gauche. Par ailleurs l'examen somatique est normal.

Sur le plan biologique l'hémogramme révèle 12.000 globules blancs dont 80% de polynucléaires, la vitesse de sédimentation est à 54/98, le profil électrophorétique montre une augmentation des alpha-2-globulines. Le bilan hépatique est normal.

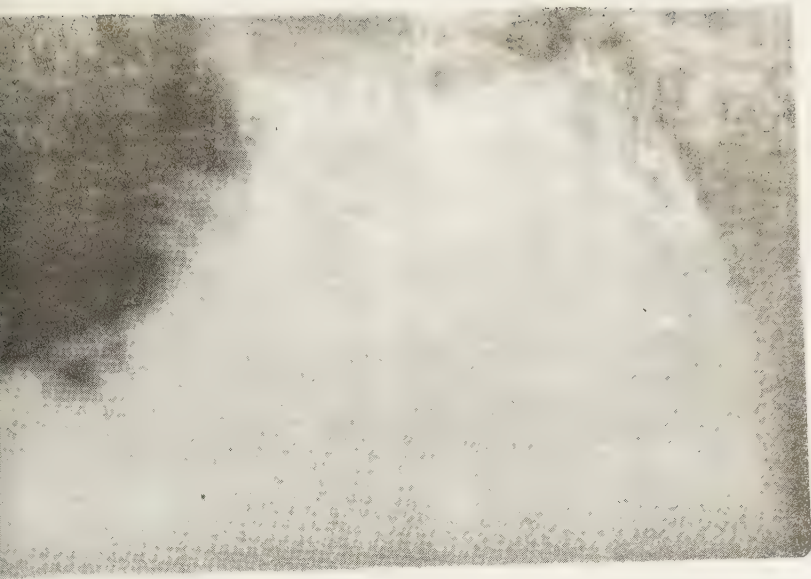
Compte tenu de cette récurrence nous effectuons une laparotomie exploratrice qui permet des prélèvements ganglionnaires et une splénectomie.

L'examen histologique ganglionnaire est normal, mais par contre il existe des cellules de STERNBERG au niveau de la rate.

Compte tenu de l'adénopathie axillaire et de l'atteinte splénique nous portons le diagnostic de récurrence de maladie de HODGKIN à un stade III. Une nouvelle polychimiothérapie est alors instituée de Juin 71 à ~~Novembre~~ 71.

A l'issue de cette polychimiothérapie l'examen clinique montre la persistance d'une adénopathie axillaire gauche. La vitesse de sédimentation est à 60/120. Nous réalisons alors un curage axillaire et l'examen histopathologique met en évidence des cellules de STERNBERG.

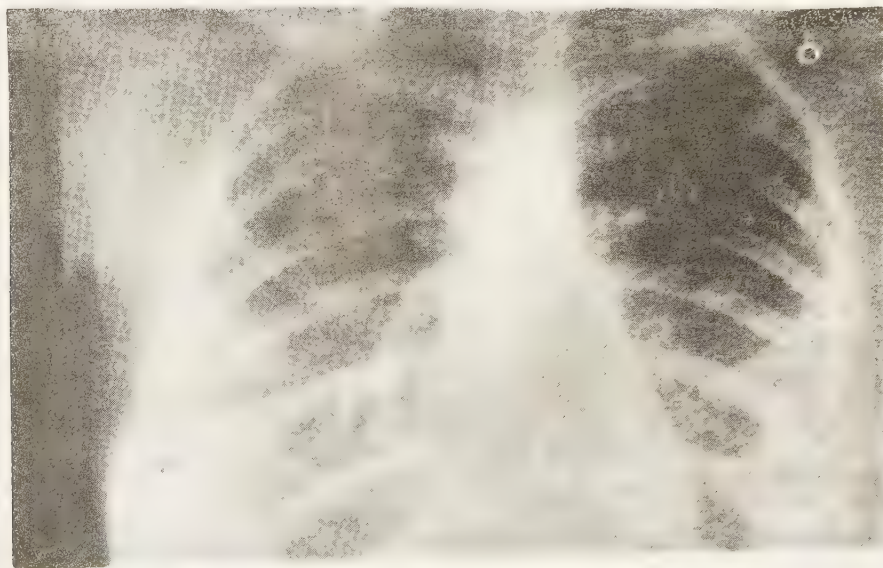
Au mois de Janvier 1972, huit jours après ^{avoir} reçu une injection de VELBE* intra-veineuse, alors que la leucocytose est à 7000, la malade fait une complication méningo-encéphalitique due au virus de la varicelle. L'évolution de cette complication est fatale.



B... Maryvonne

RADIOGRAPHIE THORACIQUE DE FACE

AVANT TRAITEMENT



APRES TRAITEMENT

M... ROSE 23 ANS

	SEPT. 68	JAN. 69	FEV. 70	JUIN 70	SEPT. 70	DEC. 70	AVRIL 74
S D'APPEL	ADENOPATHIES CERVICALES		ALTERATION E.G.				
EXTENSION	 PRURIT	?	T° 39° EG 11/12	 T° 36°9 EG 11/12	 RAS	 ?	?
	GR 4,5 M GB 6600 PN 82% PLAQ 220.000 VS 20/60 K ₂ ↑ X ↑ BILAN HEPATIQUE R.A.S. SIDEREMIE 45 X	?	GR 4,5 M GB 15000 PN 89% PLAQ 300.000 VS 118/129		GR 4,2 M GB 8.100 PN 83% PLAQ 200.000 VS 14/30 : NORMAL	?	
BIOLOGIE						VS 65/130	
						BILAN NON REALISE	
STADE	III _B	?	III _B		REMISSION	RECIDIVE 9	
TRAITEM.	POLYCHIMIOtherapie	0	POLYCHIMIOtherapie		0	PAS DE TRAITEMENT D'ENTRETIEN	

OBSERVATION N° 5

Madame M... Rose, âgée de 23 ans, est traitée dès Sept. 68 par une polychimiothérapie pour une maladie de HODGKIN généralisée, se traduisant par des adénopathies axillaires bilatérales et jugulo-carotidiennes à gauche. La lymphographie montre une hypertrophie des ganglions iliaques et lombo-aortiques avec un aspect lacunaire.

Après avoir suivi une polychimiothérapie de Septembre 68 à Février 69 la malade refuse tout traitement et elle est perdue de vue.

En février 70 c'est-à-dire un an après la fin de la première polychimiothérapie Madame M... est de nouveau hospitalisée en raison de l'altération de l'état général avec amaigrissement, hyperthermie à 39°, et de la réapparition d'une adénopathie jugulo-carotidienne gauche. L'examen clinique montre l'extension des adénopathies au niveau des plis inguinaux. Il n'y a pas de splénomégalie ni d'hépatomégalie. Sur le plan biologique l'hémogramme révèle 4,5 $\bar{M}$ G.R., 15.000 G.B. dont 89 % de P.N., la vitesse de sédimentation est à 118/129, le bilan hépatique est normal.

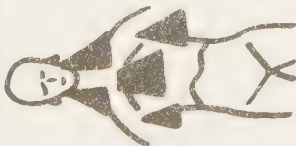
Une biopsie sus-claviculaire montre la présence de cellules de STERNBERG. Une nouvelle lymphographie met en évidence la récurrence au niveau des chaînes lombo-aortiques et iliaques. Nous portons donc un diagnostic de maladie de HODGKIN au stade III B.

Une deuxième polychimiothérapie est instituée et le bilan réalisé en Septembre 70 permet d'affirmer la rémission complète.

Malheureusement la malade ne comprend toujours pas la nécessité de la mise en oeuvre d'un traitement d'entretien. Trois mois plus tard elle est revue à la consultation pour une adénopathie inguinale gauche.

Aucun bilan n'a pu être réalisé.

V... JEAN-PIERRE 27^{ANS}

	SEPT. 70	JAN. 71	MARS 71		OCT. 71	MARS 72	DEC. 73	AVR 74
S. D'APPEL	PRURIT ++	ADENOPATHIES PRURIT +++			EG >>			
<u>EXTENSION</u>			LOCALISA- TION OMOPLATE GAUCHE PRURIT 0		 GANGLIONS DU PEDICULE SPLENIQUE	 RAS	LYMPHO. DE CONTROLE RAS	
		EG >>			GR 4,2 M GB 7000 PN 67% PE 9% PLAQ 295 000 VS 40/65 ELECTROPH. NORMALE BILAN HEPAT. RAS	GR 4,1 M GB 6.600 PN 67% PLAQ 310.000 VS 12/25 ELECTROPH. NORMALE BILAN HEPAT. RAS		GR 4,4 M GB 6700 PN 58% PLAQ 250000 VS: 2 HOCUL.: 0 TGO 25 TGP 15 ELECTROPH. RAS I
<u>BIOLOGIE</u>		GR 4,9 M GB 12800 PN 80% VS 38/94						
<u>STADE</u>		II B	I	REMISION	III			0
<u>TRAITEM.</u>	0	COBALT. 4500 rads	COBALT	VLB/ _{3 SEM.}	SPLENECTOMIE: RAS POLYCHIMIO THERAPIE		VLB/ _{mois}	VLB/ _{mois}

OBSERVATION N°6

Monsieur V... Jean-Pierre, âgé de 27 ans, est traité pour un prurit rebel depuis cinq mois par des médications symptomatiques. Lorsqu'il est hospitalisé pour la première fois en raison de la persistance de ce prurit, d'une altération de l'état général avec amaigrissement et surtout de l'apparition d'adénopathies jugulo-carotidiennes, sus-claviculaires et axillaires bilatérales.

L'examen permet de retrouver les adénopathies qui sont inégales, indolores à la palpation, de consistance ferme et rénitente et sans signes de périadénite. Le reste de l'examen clinique est normal.

La biopsie réalisée au niveau d'une adénopathie sus-claviculaire gauche permet d'affirmer le diagnostic de maladie de HODGKIN en mettant en évidence une destruction architecturale et la présence de cellules de STERNBERG.

Sur le plan biologique l'hémogramme révèle 4,9 M globules rouges, 12.800 globules blancs dont 80 % de polynucléaires neutrophiles, la vitesse de sédimentation est à 38/94. Le reste de la biologie est strictement normal.

Le bilan d'extension ne montre aucune localisation sous-diaphragmatique mais par contre les radiographies thoraciques permettent de mettre en évidence un élargissement du médiastin moyen témoignant de la présence d'adénopathies.

En conclusion le diagnostic de maladie de HODGKIN est affirmé au stade II B. Toutefois il faut établir une certaine réserve vis à vis de ce stade du fait qu'il n'a pas été possible de réaliser chez ce malade une laparotomie exploratrice.

L'intégrité des territoires sous-diaphragmatiques n'est affirmée que sur les données biologiques et radiologiques.

Compte tenu du stade le malade est soumis à une cobaltothérapie selon la technique du "mantelet". Cette thérapeutique est faite à la dose de 4500 rads par champ irradié.

Au cours de la cobaltothérapie Monsieur V... Jean-Pierre se plaint de douleurs de la région scapulaire gauche et les radiographies pratiquées alors montrent une image ostéolytique siégeant au niveau du pilier de l'omoplate. Cette localisation osseuse étant voisine des territoires ganglionnaires précédemment atteints nous ne considérons pas qu'il s'agit d'une complication viscérale et nous maintenons l'indication du traitement physique en complétant le "mantelet" par une irradiation locale sur cette omoplate.

A l'issue de cette cobaltothérapie le bilan clinique se révèle tout à fait normal et il n'est plus possible en particulier de retrouver d'adénopathies palpables. Le prurit a disparu et l'état général s'est amélioré. Sur le plan biologique, tous les examens sont dans les limites de la physiologie. Nous pensons donc assister à une rémission complète et nous instituons un traitement d'entretien par le VELBE* à raison d'une injection I.V. par semaine.

Malgré ce traitement d'entretien au mois d'Octobre, 1971, c'est à dire huit mois après la fin de la cobaltothérapie et 14 mois après l'apparition du prurit les examens de contrôle permettent de mettre en évidence une récidence au niveau de l'adénopathie médiastinale.

L'état général est de nouveau altéré. Sur le plan biologique l'hémogramme est sensiblement normal à part une éosinophilie à 9%, la vitesse de sédimentation est à 40/65, l'électrophorèse des protéines sériques et le bilan hépatique sont toujours inchangés. Une nouvelle lymphographie est réalisée qui permet cette fois de mettre en évidence des adénopathies pathologiques au niveau des chaînes lombo-aortiques.

Compte tenu de cette localisation sous-diaphragmatique et surtout du fait qu'il s'agit d'une récurrence, nous réalisons une laparotomie exploratrice avec splénectomie. L'examen histologique de prélèvement permet d'affirmer l'existence d'adénopathies hodgkiniennes au niveau du pédicule splénique, par contre la rate est indemne de toute lésion. Dès lors une polychimiothérapie est mise en oeuvre d'Octobre 71 à Mars 72.

A l'issue de cette polychimiothérapie le bilan clinique, para-clinique et radiologique se révèle tout à fait normal et permet d'affirmer la rémission complète.

Un traitement d'entretien par le VELBE* est institué à raison d'une injection par mois. Le dernier contrôle réalisé en Avril 74, confirme le maintien de cette rémission complète.

Q... EVELYNE 60 ANS

	JUIN 71	JUIL. 71	DEC. 71	JANV. 72	MARS 72	AVR. 74
S. D'APPEL	PURPURA	PURPURA ADENOPATHIES				
EXTENSION		 foie EG 22 T° 39° PRURIT		 R.A.S	 L	 L
BIOLOGIE	?	GR 3,8 M GB 12.400 PN 74 % PLAQ 140 000 VS: 68/92 T.Flocul ⊕ α ₁ γ 19 FER SERIQUE 1234		SPLNECTOMIE: R.A.S GR 4,3 M GB 7.500 PN 84 % PLAQ 250.000 V.S. 10/30 T.FLOCUL. ⊖ ELECTROPH. L FER SERIQUE 58	L	GR 3,5 M GB 2400 PN 56 % PLAQ 140000 VS 10/20 T.FLOCUL. ⊖ TGO 29 TGP 20 ELECTROPH. L FER SERIQUE 1037 L
STADE	?	IV		O	O	O
TRAITEM.	O	POLYCHIMIO THERAPIE		VLB/15j	VLB/mois	VLB/mois

OBSERVATION N°7

Madame Q... Evelyne, âgée de 60 ans, est hospitalisée en Juillet 1971 pour un purpura pétéchial.

Cette femme avait fait un mois auparavant une première poussée de purpura qui n'avait pas été explorée et qui avait fait l'objet d'un traitement purement symptomatique.

Lors de son hospitalisation elle a un état général altéré avec un amaigrissement important et une hyperthermie à 39°. Sur le plan fonctionnel elle se plaint d'une asthénie et d'un prurit généralisé.

L'examen clinique, outre le purpura pétéchial diffus, met en évidence des adénopathies siégeant au niveau des territoires jugulo-carotidiens, claviculaires, axillaires et inguinaux bilatéraux. Ces adénopathies sont indolores, de volume inégal, de consistance ferme et élastique, sans signe de périadénite. Le reste de l'examen clinique est sensiblement normal, avec toutefois une légère hépatomégalie de deux travers de doigt.

Une biopsie ganglionnaire est pratiquée au niveau du creux sus-claviculaire gauche, elle permet de porter le diagnostic de maladie HODGKIN en raison de la disparition de l'architecture normale ganglionnaire, de la présence de cellules de STERNBERG.

Le bilan paraclinique montre une discrète anémie à 3,8 $\bar{M}$ globules rouges, une leucocytose à 12.400 dont 74% de polynucléaires neutrophiles. La vitesse de sédimentation est à 68/92. Le profil électrophorétique montre une augmentation importante des alpha-I- globulines et des gamma-globulines. Le fer sérique est normal à 129 gamma pour 100 ml.

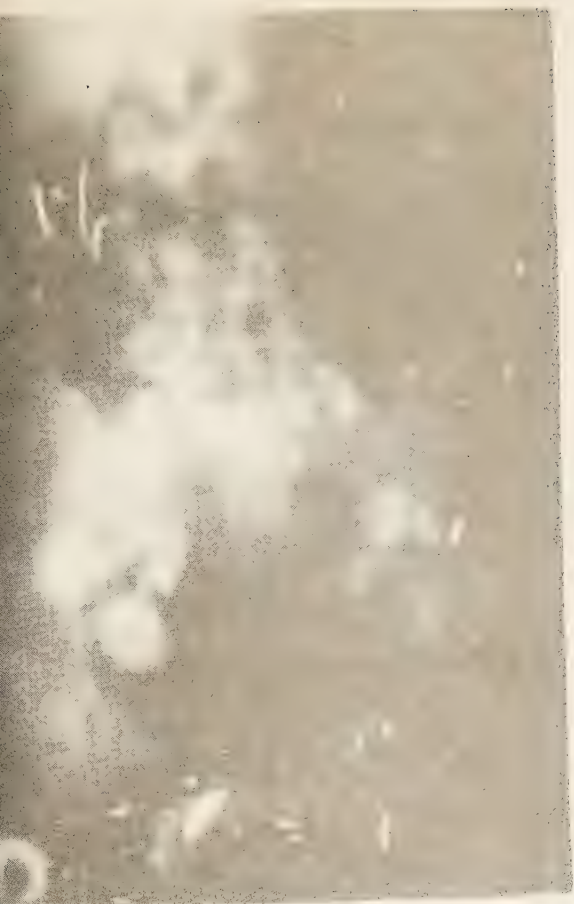
La biologie hépatique confirme la lésion en montrant des signes d'inflammation avec un test de GROS positif, un test de MAC-LAGAN supérieur à 40 et un test de KUNKEL-ZN supérieur à 40.

Le bilan d'extension réalisé permet de mettre en évidence sur les clichés thoraciques un élargissement du médiastin supérieur avec une adénopathie latéro-trachéale droite. Quant à la lymphographie elle montre des images d'adénomégalies monstrueuses disséminées au niveau des chaînes iliaques et lombo-aortiques de façon bilatérales. Ces adénopathies, sans avoir vraiment de caractères lacunaires, montrent un aspect grillagé et aréolaire. Compte tenu des signes généraux de l'extension des adénopathies et de la perturbation des signes biologiques nous portons le diagnostic de maladie de HOGKIN au stade IV B b.

Au décours de cette polychimiothérapie, le bilan clinique se révèle normal il n'y a plus d'adénopathie superficielle. L'état général s'est amélioré avec reprise de poids et disparition de l'hyperthermie. Le bilan biologique est redevenu normal avec en particulier une vitesse de sédimentation à 10/30, des tests de floculation hépatiques négatifs, une électrophorèse des protéines sériques normales. Le contrôle de la lymphographie ne permet plus de mettre en évidence les adénomégalies des chaînes iliaques et lombo-aortiques.

Compte tenu de l'importance des lésions abdominales une laparotomie exploratrice est réalisée. Elle permet la biopsie ganglionnaire, la biopsie hépatique et une splénectomie. Tous les examens histopathologiques effectués à partir de ces prélèvements se révèlent négatifs.

Madame Q... reçoit dès lors, pendant trois mois, une injection de VELBE tous les quinze jours. Depuis le mois de Mars 1972 elle poursuit son traitement d'entretien sous la forme d'une injection mensuelle de VELBE. Le dernier bilan en avril 1974 se révèle tout à fait normal tant sur le plan clinique que paraclinique et permet de confirmer le maintien de la rémission complète.



Q... Evelyne
LYMPHOGRAPHIE
AVANT TRAITEMENT



APRES TRAITEMENT

S... ALEX 23 ANS

	AVR. 71	JUIN 71	SEPT. 71	DEC. JAN. 72	18 mois	SEPT. 73	FEV. 74	AVR. 74
S. D'APPEL	ARTHRALGIES SCAPULAIRES	ARTHRALGIES T° 38°				RECIDIVE		
EXTENSION	 EQ 11	 EQ 11	 EQ 1	 EQ 1				
	GR 4,2 M QB 7700 PN 62 % VS 60/90	GR 5,1 M QB 13200 PN 71 % PE 1 % PLAQ 33000 ELECTROPH. RAS BILAN HEP. RAS SIDEREMIE RAS	GR 4,2 M QB 5900 PN 72 % PE 5 % PLAQ 175000	GR 4,1 M QB 5000 PN 65 % PE 2 % PLAQ 150000 ELECTROPH. RAS BILAN HEP RAS				
Biologie								GR 4 M QB 6300 PN 70 % PLAQ. 150.000 VS: 25 ELECTROPH K2 31 / 1 BILAN HEP. └ SIDEREMIE 100 y
STADE		III B		I	PAS DE TRAITEMENT D'ENTRETIEN PAR 	III		
TRAITEMENT	O	POLYCHIMIO THERAPIE	COBALT	BLEOMYCINE 15 mg 2 / SEM.	BLEOMYCINE x 2 / SEM.			

OBSERVATION N° 8

Monsieur S... Alex, âgée de 23 ans, est hospitalisé en Juin 1971 pour le bilan d'une altération de l'état général avec amaigrissement, d'arthralgies siégeant au niveau des articulations des épaules et des coudes et s'accompagnant d'une hyperthermie à 38°. La symptomatologie douloureuse articulaire évolue alors depuis trois mois.

L'examen clinique montre l'existence d'adénomégalias siégeant au niveau des deux chaînes jugulo-carotidiennes et sus-claviculaires. Ce sont des adénopathies de volume inégal, de consistance ferme, insensibles à la palpation, évoluant sans périadénite.

La biopsie réalisée au niveau d'un ganglion sus-claviculaire droit permet d'affirmer le diagnostic de maladie de HODGKIN en mettant en évidence une destruction architecturale ganglionnaire et la présence de cellules de STERNBERG.

Les radiographies thoraciques ne montrent pas d'adénopathies médiastinales. Par contre la lymphographie montre l'existence d'une hypertrophie ganglionnaire et d'images lacunaires au niveau des chaînes iliaques et lombo-aortiques.

Sur le plan biologique l'hémogramme montre une leucocytose à 13.200 dont 71 % P.N. , le bilan hépatique est normal ainsi que l'électrophorèse des protéines sériques et la sidéremie.

Compte tenu des localisations ganglionnaires sus- et sous-diaphragmatiques nous portons le diagnostic de maladie de HODGKIN au stade III B.

Dès lors, une polychimiothérapie est mise en oeuvre de Juin à Novembre 71.

Le bilan réalisé à la fin de ce traitement est normal, mais les clichés de contrôle de la lymphographie montrent la persistance d'images d'adénomégalias lombo-aortiques en regard des première et deuxième vertèbres lombaires. Nous complétons donc cette thérapeutique par une cobaltothérapie selon la technique de l'"Y" renversé à raison de 4500 rads par champ irradié.

Malheureusement à l'issue de cette thérapeutique le malade n'éprouve pas la nécessité de suivre son traitement d'entretien par le VELBE*.

En Septembre 73, soit 18 mois après nous revoyons Monsieur S... pour une nouvelle poussée évolutive. Il existe des adénopathies jugulo-carotidiennes bilatérales et axillaires gauches.

Les clichés thoraciques montrent un élargissement du médiastin supérieur et la présence d'adénopathies latéro-trachéales droites. Quant à la lymphographie, elle permet de constater la récurrence au niveau des chaînes gauches en particulier.

Une nouvelle polychimiothérapie fut mise en oeuvre jusqu'en Février 74. A cette date il persiste une adénopathie axillaire gauche dont les caractères cliniques permettent d'affirmer la nature hodgkinienne, mais malheureusement il ne fut pas possible de pratiquer une biopsie afin d'en déterminer le caractère évolutif.

Un traitement par la BLEOMYCINE* à raison de deux injections de 15 mg par semaine est institué.

Le dernier bilan réalisé en Avril 74 se révèle normal et permet de constater une importante diminution de cette adénopathie axillaire persistante.

OBSERVATION N° 9

Madame B... Marie-Claire, âgée de 21 ans, est hospitalisée en Septembre 70 en raison de l'apparition d'un ictère survenant au cours d'un état de grossesse.

Le bilan réalisé confirme l'ictère de type retentionnel avec une coloration cutanéomuqueuse importante, une décoloration des selles et une hyperpigmentation des urines. Il existe une hépatomégalie franche débordant de un travers de main le rebord costal. Cette hépatomégalie est indolore, régulière. Il n'y a pas de splénomégalie ni d'adénomégalie palpable au niveau des aires ganglionnaires superficielles.

La biologie montre une hyperleucocytose à 17.000 G.B. dont 91% , la V.S. est à 115/124, l'électrophorèse des protéines sériques met en évidence une augmentation importante des alpha-1-globulines et une diminution des gamma-globulines. Le bilan hépatique révèle une bilirubinémie à 180 mg/l, un taux de phosphatases alcalines à 34 unités, des signes de cytolysse modérés (TGO 103 - TGP 124), les tests de floculation sont négatifs.

Le cliché thoracique met en évidence une opacité médiastinale bien limitée dans la région supra-cardiaque gauche. Compte tenu du caractère purement rétentionnel de l'ictère qui ne s'accompagne d'aucun signe inflammatoire et d'aucune cytolysse importante, nous proposons à la malade une laparotomie exploratrice.

Cette intervention est réalisée dans le service du professeur STOPPA et permet de mettre en évidence une vésicule plate, les voies biliaires principales et accessoires sont libres. Une biopsie hépatique est réalisée mais ne permet pas de porter de diagnostic étiologique car les lésions ne montrent que des signes de cholestase intra-hépatique non spécifiques.

Compte tenu de l'état de grossesse les explorations ne sont pas poursuivies et l'on se contente d'une surveillance clinique et biologique.

En Janvier 1971, au décours de son accouchement le bilan clinique permet de retrouver un ictère cutanéomuqueux franc et une hépatomégalie débordant toujours le rebord costal de un travers de main.

Le bilan biologique est superposable à celui obtenu en Septembre 1970.

Un mois plus tard la malade consulte en raison de l'apparition d'une adénopathie sus-claviculaire gauche. L'examen clinique montre alors outre la persistance de l'ictère, des adénopathies jugulo-carotidiennes, sus-claviculaires à gauche et des ganglions inguinaux à droite. A la palpation abdominale il y a toujours l'hépatomégalie, mais il apparait une splénomégalie débordant le rebord costal de trois travers de doigt.

Le bilan biologique est toujours comparable à celui réalisé un mois plus tôt.

Le cliché thoracique montre une opacité ~~médiastinale~~ identique à celle précédemment observée. Par contre la lymphographie met en évidence des adénomégalies d'aspects inhomogènes et lacunaires au niveau des chaines iliaques et lombo-aortiques gauches.

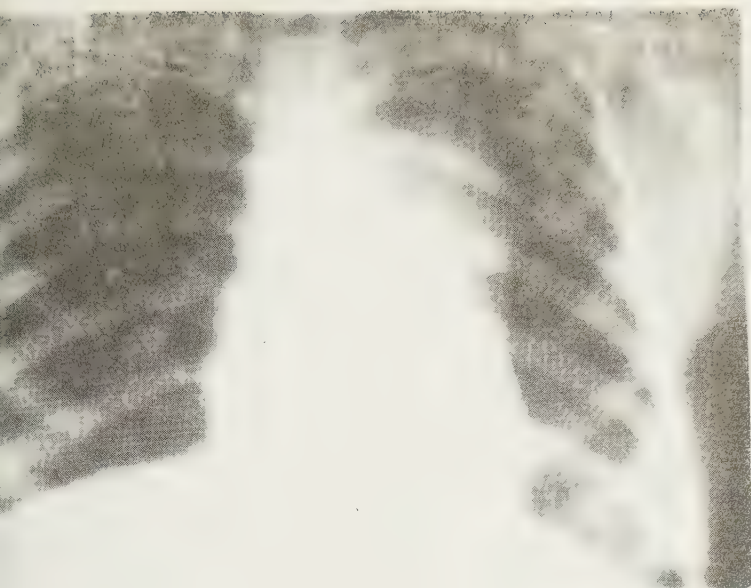
Une biopsie est effectuée au niveau sus-claviculaire gauche, l'examen histopathologique permet, avec la présence de cellules de STERNBERG d'affirmer le diagnostic. En raison de l'extension des lésions, nous portons donc le diagnostic de maladie de HODGKIN au stade IV.

Une polychimiothérapie est instituée de Février à Juillet 71. Au décours de ce traitement nous réalisons une laparotomie exploratrice qui permet la biopsie d'adénopathie lombo-aortique et une splenectomie. Les examens histologiques se révèlent négatifs et ne montrent aucun signe en faveur d'une évolutivité.

Le bilan clinique ne met plus en évidence d'adénopathies superficielles palpables. Le foie n'est plus augmenté de volume. Quant à la biologie elle montre également un retour à la normale de tous les éléments antérieurement perturbés.

Un traitement d'entretien par le VELBE* est institué à raison d'une perfusion tous les 15 jours pendant trois mois puis d'une perfusion mensuelle.

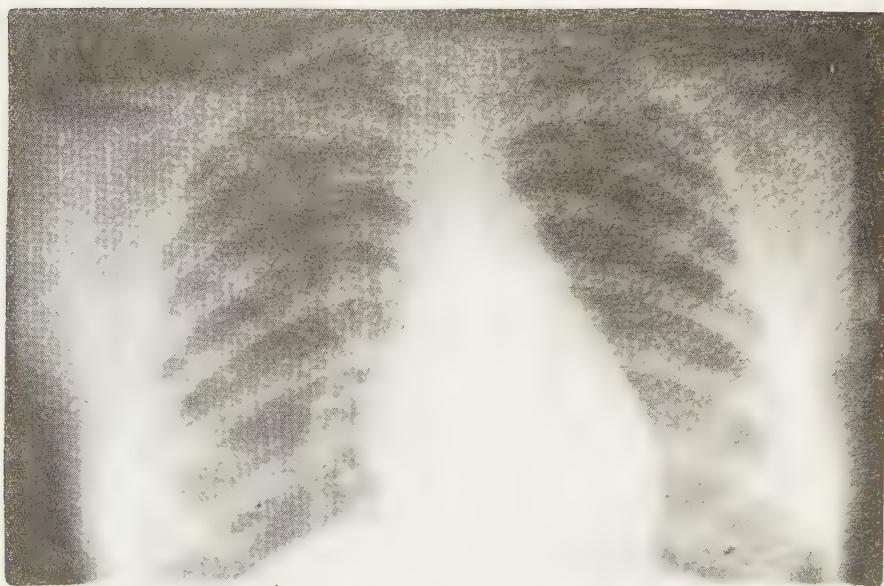
Le dernier bilan réalisé en Avril 1974, soit 44 mois après le début de l'affection, se révèle strictement normal et permet d'affirmer le maintien de cette rémission complète.



B... Marie-[REDACTED] Claire

RADIOGRAPHIE THORACIQUE DE FACE

AVANT TRAITEMENT



APRES TRAITEMENT

	JAN. 71	AVR. 71	AOUT 71	OCT. 71	AVR. 74
S. D'APPEL	ARTHRALGIES T° 38°5	ARTHRALGIES T° 39°			
EXTENSION	 EG 4	 GANGLIONS: - PEDICULE - SPLENIQUE - GROSSE CORDON. ESTOM.	 I	 EG L	 EG L
BIOLOGIE		GR 4,1 M GB 9000 PN 66% PLAQ 400.000 VS 102/115 ... RAS		GR 4 M GB 4300 PN 73% PE 3% PLAQ 220.000 VS 16/24 ... RAS	GR 4,5 M GB 6600 PN 46% PLAQ 280.000 VS 2 TGO 40 TqP40 TESTS FLOEUL. ELECTROPH. RAS PER SERIQUE NO Y
STADE		III		O	O
TRAITEM.	O	SPLENECTOMIE ⊕ POLYCHIMIO THERAPIE		VLB/mois	VLB/mois

OBSERVATION N° 10

Monsieur V... Gabriel, âgé de 16 ans, est hospitalisé en Avril 71 pour un syndrome poly-articulaire évoquant un rhumatisme inflammatoire, s'accompagnant d'une altération de l'état général et d'une hyperthermie, à 39°. Cet état clinique évolue depuis trois mois lorsque l'hospitalisation est décidée.

L'examen clinique ne permet pas de retrouver de phénomènes inflammatoires bien nets, alors que ce malade continue à se plaindre d'arthralgies diffuses. Par contre la palpation des aires ganglionnaires superficielles permet de retrouver des adénopathies au niveau de la chaîne jugulo-carotidienne et sus-claviculaire gauche. Cette adénopathie est ferme, indolore, sans signe de périadénite.

Sur le plan biologique l'hémogramme révèle 4,1 M G.R. 9000 G.B. dont 66 % de polynucléaires. La vitesse de sédimentation est augmentée à 102/115. Le reste de la biologie est normal.

Les clichés thoraciques montrent un élargissement du médiastin moyen. La lymphographie met en évidence un aspect inhomogène des ganglions au niveau des chaînes iliaques et lombo-aortiques gauches.

Une biopsie ganglionnaire est pratiquée au niveau sus-claviculaire gauche et l'examen histopathologique montre une destruction de l'architecture ganglionnaire et la présence de cellules de STERNBERG.

Ce bilan d'extension est complété de façon systématique par une laparotomie exploratrice qui permet de retrouver des adénopathies pathologiques contenant des cellules de STERNBERG, au niveau du pédicule splénique. L'examen de la rate elle même et des biopsies hépatiques ne montre pas de lésions hodgkiniennes, par contre il est à noter qu'un prélèvement ganglionnaire réalisé au niveau de la chaîne de la grande courbure gastrique, se révèle positif.

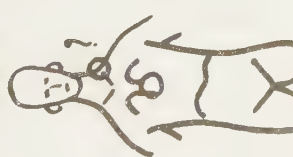
Nous portons donc le diagnostic de maladie de HODGKIN au stade III B et nous instituons une polychimiothérapie d'Avril à Septembre 71.

Le bilan clinique et para-clinique réalisé à l'issue de ce traitement permet de constater l'obtention d'une rémission complète.

Dès lors un traitement d'entretien par le VELBE* à raison d'une perfusion mensuelle est institué. [

Le dernier bilan réalisé en Avril 1974 se révèle strictement normal.

B... MICHELINE 46 ANS

	MARS 70	MARS 71	MAI 71	OCT. 71	DEC. 71	AVR. 74
S. D'APPEL	EG 11	EG 11 T° 38°5	EG 12 T° 4			
EXTENSION	 T° 38°5	 HISTOLOGIE EVOQUANT UNE TUBERCULOSE			└	 └
		GR 39 M GB 6.150 PN 64% PE 3%	GR 4,1 M GB 6.900 PN 54% PE 4%	GR 3,8 M GB 5200 PN 47% PE 7%	GR 3,8 M GB 3000 PN 55% PE 6%	GR 4 M GB 5200 PN 63% PLA Q 150000 VS 15
BIOLOGIE		VS 104/128 α_2 ↑ γ ↑ TGO 10 TGP 3 T.FLOCUL. ⊕ PHOSP. ALC. 11 U.	VS 110/122 TGO 51 TGP 117 T.FLOCUL. ⊕ PHOSP. ALC. 3 U.		ELECTROPH. NORMALE BILAN HEPAT NORMAL	RAS RAS └
ST A D E			III _B		REMISSION COMPLETE	
TRAITEM.	O	RIFAMPICINE	SPLENECTOMIE ⊕ POLYCHIMIOThERAPIE	VLB/15 jours	VLB/mois	

OBSERVATION N° 11.

Madame B... Micheline, âgée de 46 ans, consulte pour la première fois en Mars 1970 en raison d'une altération discrète de l'état général, d'une hyperthermie évoluant de façon chronique aux alentours de 38°5. L'examen clinique réalisé alors ne permet de retrouver qu'une adénopathie sus-claviculaire gauche.

Une biopsie ganglionnaire est réalisée mais les aspects histologiques réalisés ne permettent pas de porter un diagnostic définitif. En effet l'aspect est celui d'une adénopathie inflammatoire sans aucun signe de spécificité.

Un an plus tard alors que cette malade n'a suivi aucun traitement, elle continue à se plaindre d'une altération de son état général et d'une hyperthermie à 38°5. L'examen clinique est toujours aussi pauvre et ne permet de noter que la persistance de cette adénopathie sus-claviculaire gauche. Le cliché radiographique thoracique réalisé alors montre un élargissement du médiastin avec une image à bord externe net, évoquant une adénopathie de la région inter-trachéo-bronchique. Une nouvelle biopsie est réalisée et l'aspect histologique évoque une bacillose ganglionnaire en raison d'une apparence pseudo-folliculaire et d'images pseudo-giganto-cellulaires. Dès lors un traitement est mis en oeuvre avec rifampicine et streptomycine.

Trois mois plus tard Madame B... est de nouveau hospitalisée en raison de l'apparition d'un ictère de type rétentionnel s'accompagnant de perturbations de la biologie hépatique sous la forme d'une augmentation discrète des transaminases (TGO 5I - TGP II7).

Sur le plan clinique il existe toujours une altération de l'état général et une hyperthermie malgré le traitement antibiotique.

L'adénopathie sus-claviculaire gauche est toujours présente, par ailleurs on retrouve une splénomégalie débordant le rebord costal de quatre travers de doigt;

Le cliché radiographique thoracique montre la persistance de l'adénopathie médiastinale. Une lymphographie est alors réalisée et montre des adénomégalias au niveau des chaînes iliaques et lombo-aortiques. Les ganglions sont hypertrophiés, inhomogènes dans leur opacification, prenant un aspect pseudo-lacunaire.

Compte tenu de cette évolution et surtout des deux biopsies sus-claviculaires précédentes nous décidons de réaliser une laparotomie exploratrice avec splénectomie.

L'examen histologique montre alors des cellules de STERNBERG au niveau des ganglions prélevés et de la rate. Nous portons donc le diagnostic de la maladie de HODGKIN au stade III B.

Une polychimiothérapie est instituée de Mai à Octobre 1971. A la suite de ce traitement le bilan réalisé se révèle normal en particulier le bilan hépatique. Il est vraisemblable que l'ictère présenté par la malade soit d'origine iatrogène et lié au traitement par la RIFAMPICINE*, et non pas à des infiltrations hodgkiniennes. Malheureusement il n'a pas été effectué de biopsie hépatique, pour des raisons techniques, lors de l'intervention.

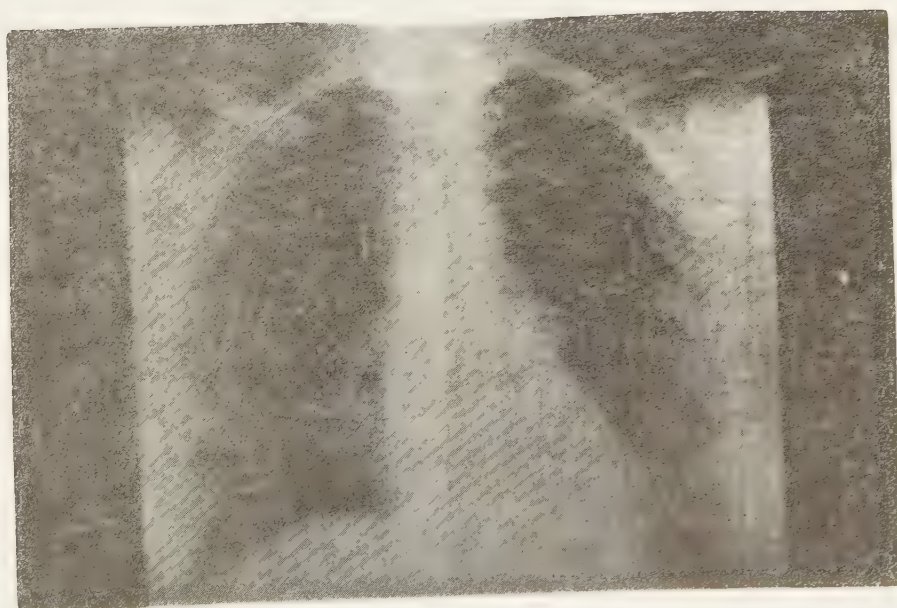
A la suite de polychimiothérapie un traitement d'entretien est mis en oeuvre. Le dernier bilan réalisé en Avril 1974 confirme l'obtention de la rémission complète.



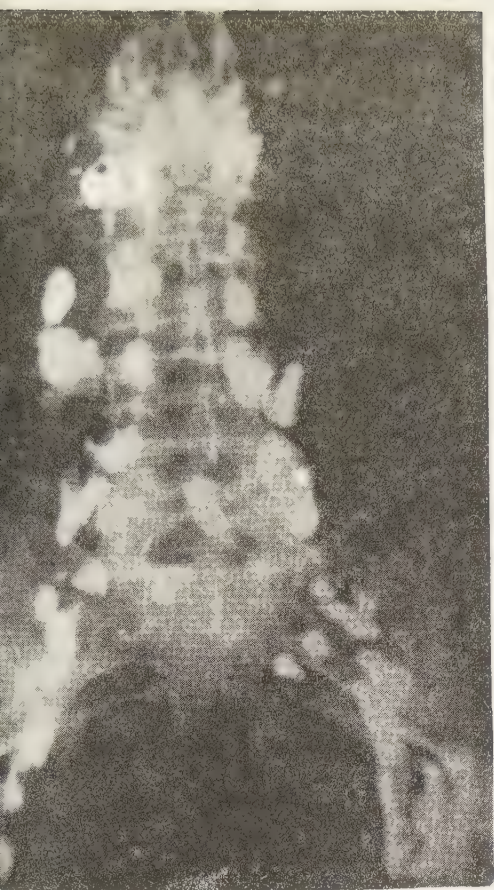
B... Micheline

RADIOGRAPHIE THORACIQUE DE FACE

AVANT TRAITEMENT



APRES TRAITEMENT



. Micheline
PHOTOGRAPHIE
NT TRAITEMENT



APRES TRAITEMENT

L.... GUY 16 ANS

	NOV 70	AVR. 72	MAI 72	OCT 72	NOV 72	AVR 72
<u>S.D'APPEL</u>	AMAIGRISSEMENT		DOULEURS DORSALES AMAIGRISSEMENT			
<u>EXTENSION</u>	 FIEVRE 38°7		 TASSEMENT de D ₂		 EG: L T° L	 GR 4,7 M GB 5600 PN 70% PLAQ. 100 000 VS: 4 L T. FLOCL. ⊖
<u>BIOLOGIE</u>	L		GA 4 M GB 10 900 PN 78% PLAQ 179 000 VS 27/69 α ₂ ↑ T. FLOCL ⊖ FER SERIQUE 67 Y		GR 4,2 M GB 6,800 PN 67% PLAQ 185 000 VS 10/32 ELECTROPH. L T. FLOCL. ⊖ FER SERIQUE 90 Y	
<u>STADE</u>	II	0	IV B		0	0
<u>TRAITEM.</u>	COBALT	VLB/mois	POLYCHIMIOThERAPIE		VLB/15 jrs	VLB/mois

OBSERVATION N° 12

Monsieur L... Guy, âgé de 16 ans, est hospitalisé pour la première fois au mois de Novembre 1970 pour le bilan d'un état fébrile chronique avec une hyperthermie évoluant aux alentours de 38°,7 et s'accompagnant d'une altération de l'état général avec amaigrissement.

Le bilan réalisé alors permet de mettre en évidence sur la lymphographie des adénomégalias siégeant au niveau des territoires iliaques et lombo-aortiques. Les aspects radiographiques sont en faveur d'une hémoréticulopathie et le malade est alors traité, sans que l'on ait de diagnostic histologique, comme pour une maladie de HODGKIN par une cobalthothérapie selon la technique de l'"Y" renversé, à la dose de 4000 rads par champ irradié.

A l'issue de cette cobalthothérapie l'état général du malade est satisfaisant, un traitement d'entretien est institué à raison d'une perfusion VELBB* par mois, pendant 18 mois.

En Mai 1972, Monsieur L... Guy est hospitalisé pour une nouvelle altération de l'état général, des douleurs dorsales et surtout l'apparition d'adénopathies jugulo-carotidiennes et sus-claviculaires gauches.

La biopsie ganglionnaire réalisée permet d'affirmer le diagnostic de maladie de HODGKIN.

Sur la plan paraclinique les explorations radiologiques mettent en évidence une lésion vertébrale siégeant au niveau de la deuxième vertèbre dorsale sous la forme d'un tassement. Le contrôle lymphographique montre la récurrence des adénopathies au niveau des chaînes lombo-aortiques et iliaques, ceci de façon bilatérale.

Sur le plan biologique il n'existe pas d'anémie, la leucocytose est à 10.900 dont 78% de polynucléaires neutrophiles. La vitesse de sédimentation est à 27/69. Le profil électrophorétique des protéines sériques montre une augmentation des alpha-2-globulines. Les tests biologiques hépatiques sont normaux.

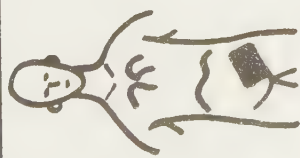
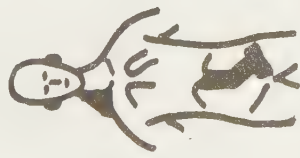
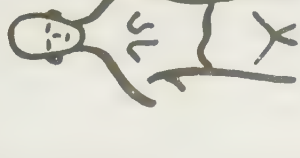
Compte tenu du fait qu'il s'agit d'une récurrence de maladie de HODGKIN précédemment cobaltothérapée, qu'il existe une diffusion de part et d'autre du diaphragme des localisations ganglionnaires et qu'enfin il y a une atteinte osseuse, nous portons le diagnostic de maladie de HODGKIN au stade IV B b.

Une polychimiothérapie est dès lors entreprise de Mai à Octobre 72.

Au décours de cette polychimiothérapie, le bilan clinique se montre tout à fait normal, il n'y a plus d'adénopathies palpables. Le bilan radiographique de contrôle permet de constater la disparition des adénopathies sous-diaphragmatiques. Quant aux clichés osseux ils montrent une stabilisation des lésions osseuses avec consolidation du tassement.

Le bilan biologique ne montre aucune anomalie. Dès lors un traitement d'entretien est mis en oeuvre à raison d'une perfusion de VELBE* tous les quinze jours pendant trois mois puis d'une perfusion mensuelle. Le dernier bilan réalisé en Avril 1974 montre la persistance de la rémission complète.

F... PIERRE 41 ANS

	OCT. 71	MARS 72	SEPT. 72	OCT. 72	JAN. 73	AVR. 74
S. D'APPEL	DOULEUR FIG.					
EXTENSION	 FIEVRE 37°6 AMAIGRISSEMENT	 FIEVRE 38°				
		GR 5 M GB 8.700 PN 75% PLAQ 250.000 V.S. 28/55 T.FLOCUL. ⊖		GR 4,2 M GB 7400 PN 56% PLAQ. 155 000 VS 5/16 ELECTROPH. ⊥ T.FLOCUL ⊖ FER SERIQUE 148 Y		GR 4,3 M GB 8000 PN 71% PLAQ 215000 VS: 4 ELECTROPH. ⊥ T.FLOCUL. ⊖ TGO 20 TGP 15 FER SERIQUE 124 Y ⊥
BIOLOGIE						
STADE		III		I		
TRAITEM.		POLYCHIMIO THERAPIE			VLB / 15 jours	VLB / mois

OBSERVATION N° 13

Monsieur F... Pierre, âgé de 41 ans, est hospitalisé en Mars 1972 pour le bilan de douleurs de la fosse iliaque gauche évoluant depuis six mois environ.

Lors de son hospitalisation l'examen clinique est assez pauvre et en dehors d'un décalage thermique à 38°, d'une altération de l'état général avec un amaigrissement léger, on observe uniquement un discret comblement de la région rétro-crurale gauche.

Une exploration chirurgicale de cette région rétro-crurale est effectuée. Elle permet la mise en évidence d'un paquet ganglionnaire important qui fait l'objet d'une biopsie. L'examen histologique permet d'affirmer le diagnostic de maladie de HODGKIN.

Sur le plan biologique les globules blancs sont à 8700 dont 75% de polynucléaires neutrophiles. La vitesse de sédimentation est à 28/55. Le reste de la biologie est normal.

Le bilan d'extension ne montre pas de lésions thoraciques, par contre la lymphographie met en évidence des adénomégalies lacunaires iliaques et lombo-aortiques gauches.

Les clichés thoraciques réalisés au décours de cette lymphographie mettent en évidence un ganglion inhomogène siégeant au niveau du creux sus-claviculaire droit.

En raison de l'extension sus-claviculaire droite et sous diaphragmatique associé à une altération de l'état général et une hyperthermie nous portons le diagnostic de maladie de HODGKIN au stade III B.

Une polychimiothérapie^{est} mise en oeuvre de Mars à Septembre 72.

Le bilan clinique réalisé à l'issue de ce traitement se révèle tout à fait normal de même que le bilan biologique. Par contre sur les clichés de contrôle de lymphographie, il persiste une hypertrophie des ganglions de la chaîne lombo-aortique en regard de la première et de la deuxième vertèbre lombaire.

Compte tenu de cette lésion persistante, une cobaltothérapie de complément est ainsi institué selon la technique de l'"Y" renversé, à raison de 4500 rads par champ irradié.

A l'issue de ce traitement physique, un traitement d'entretien est mis en oeuvre à raison d'une injection intraveineuse de VELBE* tous les quinze jours pendant trois mois, puis d'une injection mensuelle.

Le bilan réalisé en Avril 1974 se révèle tout à fait normal tant sur le plan clinique que biologique et radiologique. Il permet donc de confirmer le maintien de la rémission complète.

M... MADELEINE 61 ANS

	FEV.72	AVR. 72	OCT. 72	NOV.72	FEV.78	AVR.74
S. D'APPEL	AMAIGRISSEMENT					RECIDIVE
EXTENSION		 EQ 66				 ADENOPATHIE SUS-CLAVICULAIRE DROITE ISOLEE LYMPHOGRAPHIE ⇒ R. A. S BIOLOGIE ⇒ R.A.S
BIOLOGIE		QR 4,3 M GB 6300 PN 76% PLAQ 240.000 VS 89/123 T.FLOLUL. ⊕ FER SERIQUE 213 γ	QR 4 M GB 3700 PN 48% PE 9% PLAQ. 200.000 VS 34/67 T.FLOLUL. ⊕ FER SERIQUE 68 γ			
STADE		III B	I	O		I
TRAITEM.		POLYCHIMIOThERAPIE	COBALT	VLB/15j	VLB/mois	COBALT

OBSERVATION N° 14

Madame M... Madeleine, âgée de 61 ans, est hospitalisée en Avril 1972 pour le bilan d'une altération de l'état général, d'un amaigrissement et d'adénopathies jugulo-carotidiennes, sus-claviculaires bilatérales ainsi que d'une adénopathie axillaire gauche. Cette symptomatologie évolue alors depuis trois mois environ. Les caractères de ces ganglions sont typiques d'une adénopathie, ils sont inégaux, indolores, sans signe de périadénite et de consistance ferme, rénitente.

La biopsie réalisée au niveau du creux sus-claviculaire droit permet d'affirmer le diagnostic de maladie de HODGKIN en raison de la présence de cellules de STERNBERG.

Sur le plan biologique l'hémogramme se révèle normal, la vitesse de sédimentation est à 89/123, les tests hépatiques de flocculation sont négatifs, par contre la sidérémie est à 213 gamma.

Sur le plan radiographique l'image médiastinale est normale, par contre la lymphographie montre des adénomégallies au niveau des chaînes lombo-aortiques et iliaques.

Compte tenu des localisations ganglionnaires de part et d'autre du diaphragme et de l'altération de l'état général nous portons le diagnostic de maladie de HODGKIN au stade III B.

Dès lors une polychimiothérapie est mise en oeuvre d'avril 72 à Septembre 72. A noter que cette polychimiothérapie fut toujours de posologie inférieure aux doses habituelles en raison de l'installation et de la persistance d'une leucopénie aux alentours de 2800/3000 globules blancs dont la formule montrait 50% de polynucléaires.

A l'issue de cette polychimiothérapie le bilan clinique se révèle normal, de même que le bilan biologique. Par contre les contrôles de la lymphographie montrent la persistance d'images ganglionnaires hypertrophiées aux niveaux des chaînes iliaques et lombos-aortiques gauches.

En raison de cette persistance d'images pathologiques sous-diaphragmatiques, nous instituons un traitement par cobaltothérapie en "Y" renversé à raison de 4000 rads par champ irradié;

A l'issue de ce traitement le bilan clinique, biologique et radiologique se révèle normal, ce qui permet d'affirmer la rémission complète et d'instituer un traitement d'entretien par le VELBE* à raison d'une perfusion tous les 15 jours pendant trois mois puis d'une perfusion mensuelle.

En Avril 74 soit dix huit mois après l'obtention de la rémission complète, nous observons la récurrence de cette maladie de HODGKIN sous la forme d'adénopathies sus-claviculaires droites. La biopsie permet de retrouver des cellules de STERNBERG. Le reste du bilan ne montre aucune autre localisation et dans ces conditions nous reprenons un traitement physique par le cobalt selon la technique du "mantelet".

L RAYMONDE 42 ANS

	AOUT 71	DEC. 71	AVR. 72	OCT. 72	JAN 73	AVR. 74
<u>S. D'APPEL</u>						
<u>EXTENSION</u>	 PNE HEPATOMEGLALIE PAS DE BIOPSIE					 RAS
<u>BIOLOGIE</u>			GR 4,2 M GB 5000 PN 68 % PLAQ 450000 VS 15/25 ELECTROPH. NORMALE T. FLOCCUL. Θ FER SERIQUE 591	GR 3,9 M GB 3200 PN 70 % PLAQ 220.000 VS 20/45 ELECTROPH. NORMALE T. FLOCCUL Θ TGO 22 TGP 16		GR 4,5 M GB 4800 PN 68 % PLAQ 160.000 VS 14 ELECTROPH. NORMALE T. FLOCCUL Θ TGO. TGP L FER SERIQUE 78 Y
<u>STADE</u>	II	O	III A	O		O
<u>TRAITEM.</u>	COBALT	VLB/mois	POLYCHIMIO THERAPIE	VLB/15j	VLB/mois	VLB/mois

OBSERVATION N° 15

Madame L... Raymonde, âgée de 42 ans, avait été traitée en Août 72 pour une maladie de HODGKIN au stade II sus-diaphragmatique. Le traitement avait alors reposé sur une irradiation en "mantelet" aux doses de 4200 rads par champ. A l'issue de ce traitement physique, un traitement d'entretien par le VELBE* à raison d'une perfusion mensuelle, avait été mise en oeuvre.

En Avril 1972 soit environ un an plus tard, Madame L... Raymonde est hospitalisée pour une récurrence de maladie de HODGKIN. Le bilan clinique montre des adénopathies siégeant au niveau de la chaîne jugulo-carotidienne et sus-claviculaire gauche. Il existe également des signes de compression médiastinale sous la forme de dyspnée. Ce syndrome médiastinal témoigne comme le montre le cliché radiographique thoracique de la présence d'un énorme paquet ganglionnaire au niveau du médiastin. Par ailleurs la lymphographie met en évidence des adénomégalies inhomogènes siégeant au niveau des chaînes iliaques et lombo-aortiques droites.

Sur le plan biologique, l'hémogramme se révèle normal, la vitesse de sédimentation est à 15/25, le profil électrophorétique des protéines sériques n'est pas modifié, le bilan hépatique est normal mais le fer sérique est à 59 gamma.

A noter que chez cette malade l'examen clinique :montre à ce moment une discrète hépatomégalie débordant de deux travers de doigt le rebord costal mais celle ci peut être interprétée, compte tenu d'une biologie normale, comme une hypertrophie d'origine vasculaire et non pas comme une localisation viscérale de la maladie.

En conclusion nous portons chez cette malade, le diagnostic de maladie de HODGKIN au stade III A. Dès lors une polychimiothérapie est mise en oeuvre d'Avril à Septembre 72. A l'issue de ce traitement le bilan clinique, para-clinique se révèle tout à fait normal et permet d'affirmer la rémission complète. Un traitement d'entretien est institué par le VELBE* à raison d'une perfusion tous les 15 jours pendant trois mois, puis d'une perfusion mensuelle.

Le dernier bilan réalisé en Avril 1974 est strictement normal tant sur le plan clinique que para-clinique, et permet de confirmer le maintien de la rémission complète.

B... ALINE 34 ANS

	MARS 72	JUIN 72	NOV. 72	DEC. 72	MARS 73	AVR. 74
S. D'APPEL	ADENOPATHIES					
EXTENSION					R.A.S.	R.A.S.
		SPLNECTOMIE : STERNBERG GR 4,3M GB 4.800 PN 57% PE 5% VS 31/63 T.FLOCUL.⊖				
BIOLOGIE						
STADE		III A				0
TRAITEM.	0	POLYCHIMIOThERAPIE		VLB/15i	VLB/mois	VLB/mois

OBSERVATION N° 16

Madame B... Aline, âgée de 34 ans, est hospitalisée en Mai 72 pour le bilan d'adénopathies jugulo-carotidiennes évoluant depuis trois mois.

Le bilan clinique que nous réalisons confirme la présence de ces adénopathies et leur caractère cliniquement malin. En effet elles sont de volume inégal, de consistance ferme et rénitente. Le reste de l'examen somatique se révèle normal.

Une biopsie ganglionnaire est réalisée au niveau de ces adénopathies et permet d'affirmer le diagnostic de maladie de HODGKIN en raison de la modification de l'architecture ganglionnaire et de la présence de cellules de STERNBERG.

Le bilan biologique réalisé alors est pratiquement normal, en particulier le bilan hépatique.

Sur le plan radiologique les clichés thoraciques ne montrent aucune anomalie au niveau du médiastin et du parenchyme pulmonaire. Quant à la lymphographie elle est dans les limites de la normale et ne permet pas d'affirmer l'atteinte des ganglions iliaques ou lombo-aortiques.

En raison de cette maladie de HODGKIN apparemment au stade I sus-diaphragmatique, nous effectuons une laparotomie exploratrice qui permet de réaliser des biopsies ganglionnaires au niveau des chaînes explorées radiologiquement et une splénectomie.

L'examen histologique infirme les explorations radiologiques et met en évidence la présence de cellules de STERNBERG au niveau des ganglions prélevés et de la rate. Nous portons donc le diagnostic de maladie de HODGKIN au stade III A.

Une polychimiothérapie est alors instituée de Juin à Novembre 72. Le bilan clinique, biologique, radiologique effectué à l'issue de ce traitement se révèle strictement normal, et permet d'affirmer une rémission complète.

Un traitement d'entretien est mis en oeuvre avec le VELBE* à raison d'une perfusion tous les 15 jours pendant trois mois puis d'une perfusion mensuelle.

Le dernier bilan, réalisé chez cette malade en Avril 74 soit 23 mois après le début du traitement confirme le maintien de la rémission complète.

TOLERANCE VIS-A-VIS DU TRAITEMENT

Nous n'avons observé au cours de notre étude aucun accident lié à la thérapeutique, mais des réactions d'intolérance.

- L'intolérance digestive avec vomissements est pratiquement constante pendant 24 à 36 heures après les injections I.V. de Caryolysine. Cette réaction émétissante n'est que très peu sensible aux médications symptomatiques.

Le Natulan fut également à l'origine de réactions nauséuses s'accompagnant de sensations dyspeptiques. Ces manifestations disparaissent si la médication est absorbée au milieu des repas.

- La toxicité neurologique de l'Oncovin est à l'origine d'une aréflexie ostéotendineuse des membres inférieurs chez tous nos malades dès la troisième cure. De plus, dans la moitié des cas, nous avons observé l'apparition de sensations dysesthésiques des extrémités en fin de traitement. Les troubles sensitifs et réflexes ont toujours régressé après l'arrêt du traitement. L'évolution favorable peut être accélérée par l'administration d'une vitaminothérapie B.

- Sur le plan hématologique, nous avons toujours pratiqué un hémogramme le jour même de la perfusion et nous avons adapté la posologie à la leucocytose et au nombre des plaquettes. En effet, les posologies données au début de ce travail ne doivent pas être considérées comme immuables mais représentent les valeurs idéales. Très souvent, nous avons été amenés à réduire quelque peu les doses, mais nous n'avons jamais observé de chute grave du nombre des éléments et dans notre expérience, nous avons toujours pu conserver le calendrier des perfusions. Il semble même que la tolérance hématologique s'améliore au fil des cures avec la diminution d'évolutivité de la maladie.

INTERPRETATION DE NOS RESULTATS

Tableau résumé des observations

NOM	AGE	STADE AVANT TRAITEMENT	STADE APRES TRAITEMENT	DUREE de la REMISSION	DUREE d'EVOLUTION de la maladie
				en mois	
D... Arthur	45	III	0	45	50
C... Marie-Claude	27	IV	0	56	60
C... Jocelyne	31	IV	I	26	52
B... Maryronne	19	IV	0	9	56
-		III	I	1	"
M... Rose	23	III	0	12	> 28
-		III	0	3	mo (?)
V... Jean-Pierre	27	III	0	5	44
Q... Evelyne	60	IV	0	28	35
S... Alex	23	III	I	18	36
-		III	I		"
B... Marie-Claire	21	IV	0	33	44
V... Gabriel	16	III	0	31	40
B... Micheline	46	III	0	29	50
L... Guy	16	IV	0	18	42
F... Pierre	41	III	I	19	31
M... Madeleine	61	III	I	18	27
-		I	0	0	"
L... Raymonde	42	III	0	19	33
B... Aline	34	III	0	17	26

TABEAU RECAPITULATIF

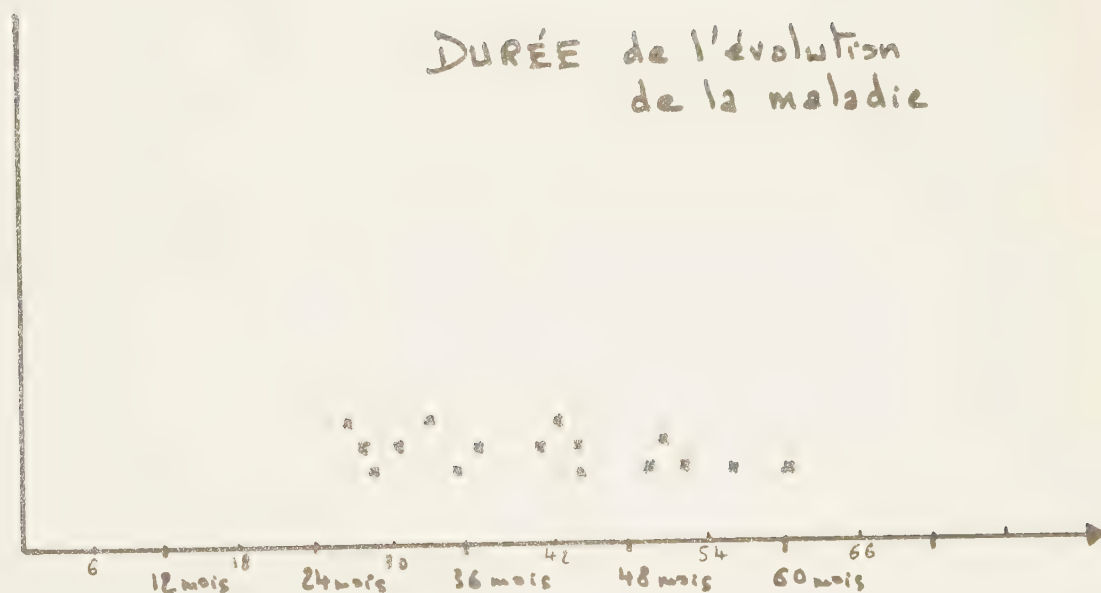
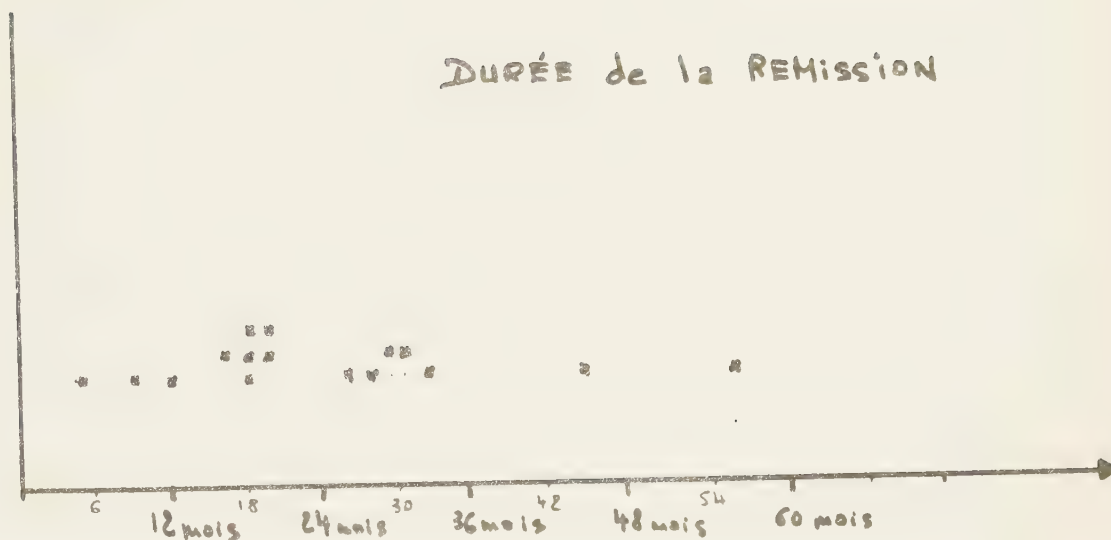
AVANT POLYCHIMIOThERAPIE		IMMEDIATEMENT APRES POLYCHIMIOThERAPIE	
		REMISSION COMPLETE	STADE I
STADE III	10	7	3
STADE IV	6	5	1
TOTAL	16	12	4

Les résultats de la polychimiothérapie sont très intéressants puisqu'une rémission complète, immédiatement après le traitement, a été obtenue dans 12 observations sur 16, soit 75% des cas.

Dans les quatre autres observations, nous avons observé une régression importante des adénopathies avec un retour au stade I permettant une cobaltothérapie complémentaire qui est à l'origine de la rémission complète.

A propos de ces quatre observations, il faut remarquer que la notion de stade I est portée sur le vu de la persistance d'adénomégalies lors des contrôles lymphographiques. Ces adénomégalies ne régressant pas toujours après des doses importantes d'irradiation (4500 rads) on peut se demander s'il ne s'agit pas d'hypertrophie ganglionnaire séquellaire.

Cette hypothèse semble d'autant plus justifiée que dans l'observation n° 3 (C... Jocelyne) l'exploration chirurgicale post-chimiothérapique, que nous avons pratiquée, a permis un examen histologique ~~des~~ des ganglions radiologiquement pathologiques. Cet examen a montré une structure fibreuse avec plaques hyalines mais aucun élément en faveur d'une maladie de HODGKIN en évolutivité.



VALEUR A DISTANCE

L'étude du graphique sur la durée de la rémission permet de montrer la qualité de la rémission obtenue et surtout le maintien de celle-ci sous l'influence du traitement d'entretien.

Il ne s'agit bien entendu, que d'un résultat provisoire puisque nous possédons un recul insuffisant pour juger du pronostic définitif. Ce recul limité ne permet pas d'interrompre le traitement d'entretien par le VELBE.

L'étude du graphique sur la durée de l'évolution montre elle aussi la qualité de la rémission.

La durée d'évolution globale , depuis l'apparition des premiers symptômes de la maladie, ne semble pas dépendre de la rapidité de la mise en oeuvre du traitement.

Ceci semble confirmer le fait que les résultats obtenus sont relativement comparatifs : que la chimiothérapie s'adresse à un stade III ou un stade IV et qu'il y ait ou non des signes généraux.

Nous avons établi des comparaisons entre les résultats obtenus chez les malades n'ayant subi aucun traitement antérieur et ceux obtenus chez les malades traités à l'occasion d'une rechute.

I - MALADES AYANT ETE TRAITES PAR COBALTOTHERAPIE :

Dans cette série d'observations, quatre de nos malades ont été traités par polychimiothérapie pour une récurrence après cobaltothérapie (observations n°s 4 - 6 - 12 - 15).

Nous ne reviendrons pas sur la nécessité absolue d'une classification précise du stade d'extension de la maladie afin de poser l'indication thérapeutique la meilleure.

Une seule rechute a été observée après la polychimiothérapie (observation n° 4).

II- MALADES AYANT RECU UNE DEUXIEME POLYCHIMIOOTHERAPIE POUR RECURRE :

Quatre rechutes ont été observées après une première polychimiothérapie :

- Deux récurrences de maladie de HODGKIN sont survenues à un stade III (observations n°s 8 - 5) : dans ces deux cas, le traitement d'entretien n'a pas été suivi.

- Une récurrence après 18 mois au stade I, traitée par cobaltothérapie (observation n° 14).

- Une récurrence après 9 mois au stade III (observation n° 4). Cette malade avait déjà reçu une cobaltothérapie et une première polychimiothérapie.

Au total il a été observé sept récurrences sur les seize cas étudiés :

- Quatre récurrences après cobaltothérapie : la polychimiothérapie a alors apporté une rémission durable chez trois de ces malades (observations n°s 6 - 12 - 15).

- Trois récurrences après polychimiothérapie (sans cobaltothérapie préalable) : dont deux cas où le traitement d'entretien n'a pas été suivi (observations N°s 8 et 5).

Compte tenu du nombre relativement limité d'observations, il est difficile d'établir des conclusions définitives. Cependant il semble que, comme la plupart des auteurs, nous ayons de moins bons résultats à distance chez les malades recevant une deuxième polychimiothérapie pour une rechute de la maladie de HODGKIN.

INTERET DU TRAITEMENT D'ENTRETIEN

Notre étude permet de conclure à la nécessité de la mise en oeuvre d'un traitement d'entretien prolongé.

En effet, si nous avons observé deux rechutes chez quatorze malades correctement traités (observations n°s 4 et 14) par contre, les deux malades n'ayant subi aucune chimiothérapie d'entretien ont vu réapparaître les signes d'évolutivité dans des délais relativement brefs :

- Observation n° 5 (M... Rose) : récurrence douze mois après la première cure et trois mois après la deuxième cure.
- Observation n° 8 (S... Alex) : récurrence dix huit mois après la première cure.

Les délais signalés sont en fait supérieurs à la réalité car ils ne correspondent pas à la date de réapparition des symptômes mais à celle de la consultation du malade. Ces patients indisciplinés ne s'étant pas soumis aux rigueurs de la surveillance qui leurs avait été conseillée.

SPLENECTOMIE : TABLEAU (A)

-96-

		HISTOLOGIE	
		NORMALE	LESIONS HODGKINIENNES
RATES CLINIQUEMENT PATHOLOGIQUES	2	1	1
RATES CLINIQUEMENT SAINES	6	2	4
TOTAL	8	3	5

SPLENECTOMIE : TABLEAU (B)

SPLENECTOMIE AVANT POLYCHIMIOThERAPIE		SPLENECTOMIE APRES POLYCHIMIOThERAPIE	
5		3	
PATHOLOGIQUE	NORMALE	PATHOLOGIQUE	NORMALE
3	1	1	1
UNE RATE NORMALE, MAIS ENVAHISSEMENT DU PEDICULE SPLENIQUE		UNE RATE AVEC PLAGES HYALINES, SANS SIGNE D'EVOLUTIVITE	

INTERET DE LA LAPAROTOMIE EXPLORATRICE ET DE LA SPLENECTOMIE.

S'il apparait essentiel de pratiquer une laparotomie exploratrice au cours du bilan pré-thérapeutique d'une maladie de HODGKIN, en particulier aux stades I et II "lymphographiques", la splénectomie pose actuellement un problème plus délicat.

Nous avons réalisé huit splénectomies chez nos seize malades.

- La lecture du premier tableau montre l'intérêt de ces splénectomies : en effet, si la clinique a donné une impression erronée une fois par excès, par contre, à quatre reprises l'erreur était par défaut et aurait pu faire classer abusivement les malades à un stade évolutif II.

- L'étude du deuxième tableau ne permet pas de déterminer le moment le plus favorable pour la splénectomie. Le choix reste donc entièrement libre et dépend essentiellement des conditions cliniques générales. Toutefois il faut insister sur le fait que l'acte chirurgical doit être proposé le plus souvent possible avant la polychimiothérapie, car il est beaucoup mieux accepté psychologiquement par les malades. En effet, très souvent après la polychimiothérapie, l'état clinique est si satisfaisant que le malade ne comprend^{pas} toujours la nécessité d'une intervention.

Cependant de nombreux auteurs s'inquiètent actuellement des répercussions sur les capacités de défense immunitaire des malades Hodgkiniens splénectomisés.

La rate joue un rôle certain en immunologie. La splénectomie peut aggraver une infection en diminuant les capacités de défense immunitaire, en particulier chez un malade déjà soumis à une chimiothérapie d'entretien.

Les complications infectieuses sont très graves, parfois d'évolution fatale (varicelle - observation n° 4). Ce risque infectieux semble donc contre-indiquer une splénectomie systématique chez tous les malades atteints de maladie de HODGKIN.

C O N C L U S I O N

Après avoir fait un historique rapide de la thérapeutique, nous avons fait état, à propos de seize observations, de notre expérience personnelle vis-à-vis de la place et de la valeur de la polychimiothérapie dans le traitement de la maladie de HODGKIN aux stades III et IV.

L'étude de cette série d'observation nous permet d'affirmer que la polychimiothérapie réalise un progrès immense dans le traitement des stades évolués de la maladie de HODGKIN.

En effet, immédiatement après le traitement d'attaque, une rémission complète a été obtenue chez douze de nos seize malades, soit 75% des cas. Dans les 25 % restants, une régression importante a été obtenue. Une cobaltothérapie de complément a alors permis la rémission complète.

C O N C L U S I O N

Après avoir fait un historique rapide de la thérapeutique, nous avons fait état, à propos de seize observations, de notre expérience personnelle vis-à-vis de la place et de la valeur de la polychimiothérapie dans le traitement de la maladie de HODGKIN aux stades III et IV.

L'étude de cette série d'observation nous permet d'affirmer que la polychimiothérapie réalise un progrès immense dans le traitement des stades évolués de la maladie de HODGKIN.

En effet, immédiatement après le traitement d'attaque, une rémission complète a été obtenue chez douze de nos seize malades, soit 75% des cas. Dans les 25 % restants, une régression importante a été obtenue. Une cobaltothérapie de complément a alors permis la rémission complète.

Encore faudrait-il dans ce cas, sans mettre en cause la nécessité d'une cobaltothérapie de complément, pouvoir affirmer la présence de lésions hodgkiniennes persistantes par une laparotomie exploratrice qui seule, permet la biopsie et par conséquent la preuve histologique de la persistance de lésions évolutives.

L'étude du devenir des malades dans les mois et les années qui suivent l'institution de cette polychimiothérapie nous amène à insister sur l'absolue nécessité de la mise en oeuvre d'un traitement d'entretien prolongé, mais également sur l'intérêt d'une cobaltothérapie de complément presque systématique sur les territoires initialement atteints.

Il faut toutefois tempérer cet optimisme puisque les résultats obtenus semblent légèrement moins bons chez les malades recevant une polychimiothérapie à l'occasion d'une récurrence de la maladie de HODGKIN.

La tolérance des malades vis-à-vis de la polychimiothérapie fut généralement bonne puisque, au cours de notre étude nous n'avons observé aucun accident lié à la thérapeutique, mais seulement des réactions d'intolérance :

- Intolérance digestive avec vomissements (Caryolysine* et Natulan*).
- Toxicité neurologique avec aréflexie ostéotendineuse des membres inférieurs. (Oncovin*).
- Nécessité d'adapter la posologie à la leucocytose et au nombre de plaquettes.

La polychimiothérapie dans la maladie de HODGKIN s'intégrant dans un protocole thérapeutique large, nous avons également fait état de notre expérience vis-à-vis de la splénectomie.

Cette intervention fut réalisée chez plusieurs de nos malades soit avant, soit après la mise en oeuvre de la polychimiothérapie. La comparaison entre ces deux types d'intervention ne permet pas de déterminer le moment le plus favorable pour la splénectomie.

Toutefois il faut insister sur le fait que l'acte chirurgical doit être proposé le plus souvent possible avant la polychimiothérapie car il est beaucoup mieux accepté psychologiquement par les malades.

L'intérêt de cette splénectomie n'apparaît pas formel et ne semble pas influencer réellement le pronostic immédiat ou lointain. Si elle facilite souvent la réalisation de la polychimiothérapie en raison de la polycythémie réactionnelle secondaire qu'elle entraîne, il ne faut pas méconnaître les risques infectieux qu'elle peut entraîner. En effet le rôle de la rate dans la mise en jeu des défenses immunitaires est important, et la splénectomie peut vraisemblablement être incriminée, comme ayant un rôle favorisant de la survenue d'accidents infectieux quelquefois sévères.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - EASSON B.C. et al
The cure of hodgekin's disease.
Brit. Med. J., 1963, I, 704.
- 2 - DOLLINGER & coll.
Combination chemotherapy of
Hodgekin's disease in private practice.
JAMMA, July 17, 1972 - Vol 22I, n° 3, 261
- 3 - DE VITA & coll.
Maintenance chemotherapy for advanced
Hodgekin's disease in rémission
The LANCET, JUNE 16, 1973, N° I - 1339
- 4 - KAPLAN H.S.
The radical radiotherapy of regionally localised
Hodgekin's disease.
Radiology, 1962, 78, 553-561
- 5 - Symposium de New-York (22 Novembre 1965)
Sur le "the clinical aspects of Hodgekin's disease".
Cancer, 1966, 19, 297-394.
- 6 - Symposium de Paris (15 Février 1965) organisé par
la Société Française de radiologie et d'hématologie.
Publié dans la Nouv. Rev. Franç. Hématol. 1966, 6,
I (numéro spécial de Janvier).
- 7 - Symposium de Rye (N.Y.) (13-15 Septembre 1965),
Organisé par l'American Cancer Society et le National
Cancer Institute. Obstacles to the control of Hodgekin's disease. Cancer Res., 1966-26, 1043-1311.
- 8 - GOGUEL Etude de l'influence de la grossesse sur le
pronostic et le traitement de la maladie de HODGKIN.
La presse médicale - 1970, n° 34 - 1507-1510.
- 9 - MATHE, TUBIANA & coll.
Essai de traitement de la maladie de HODGKIN dis-
séminée ou généralisée (Stades III et IV) par la
séquence chimiothérapie, radiothérapie, association
éventuelle à splénectomie et chimiothérapie supplé-
mentaire
Nouv. Rev. Franç. d'Hématol. 1970. Tome 10, n° 5-597-608.

IO - DUHAMEL G

"Intérêt de la biopsie de moëlle osseuse au cours de la maladie de HODGKIN"

G.M. de France 1973, Tome 80-n°35 - 5783-5788.

II - ROBILLARD & coll.

Confrontations anatomo scintigraphiques de la rate dans la maladie de HODGKIN. A propos de 62 laparo. Nouv. Rev. Franç. Hémat. 1973, 13, 453-458.

I2 - LIPTON & coll. Evaluation of the liver and spleen in hodgkin's disease. The value of hépatic scintigraphy. Am. J. Méd. 1972, 52 - 356-361.

I3 - SILVERMAN S. & Coll. Evaluation of the liver and spleen in hodgkin's disease. The value of splénic scintigraphy. Am. J. Méd. 1972, 124, 811-814.

I4 - LAVAL - JEANTET ET KATZ Aspects radiologiques de la maladie de HODGKIN. G.M. de France, 1972 - Tome 80 n° 35 du 9.II.73 - 5759-5768.

I5 - LAVAL-JEANTET M. - TEILLET F., WEISERBER, BERNARD J. Progrès des traitements de la maladie de HODGKIN G.M. de France 1972- Tome 79, N° 35 - 6351-6362.

I6 - JACQUILLAT C., WEIL & coll.

Traitement de la maladie de HODGKIN - Med. Int., Oct. 70, vol. 5, n° 10, 747-770.

I7 - PIGUET, MONCONDUIT, JULIEN, DUVAL, LAUMONIER¹

Les données de la laparotomie avec splénectomie au cours de la maladie de HODGKIN. G.M. de France - 1973 Tome 80, n° 35 - 5769-5779.

I8 - LOWENBRAUN & coll. Splénectomy in Hodgkin's disease for splénomégaly, cytopénias and intolerance to myelosuppressive chemotherapy - Am. J. Méd. 1971 - 50, 49-55.

I9 - RADULESCU-MACAVEI The effect of splenectomy on the hématologie tolerance to cytostatic drugs in Hodgkin's disease - Clujul Med. 1973-46 - 469-471.

- 20 - SALZMAN J.R.-KAPLAN H.S. Effect of prior splenectomy on hématologie tolérance during total lymphoid radiothérapie of patients with Hodgkin's disease Cancer 1971, 27 - 471-478.
- 21 - ROSENBERG : A critique of the value of laparotomy and splénectomy in the évaluation of patients with Hodgkin's disease.
Cancer res. 1971, 31 - 1737-1740
- 22 - GOUDEMANT & Coll.
L'association moutard à l'azote, vincristine, méthylhydrazine et prednisone dans le traitement des formes diffuses de la maladie de HODGKIN et des sarcomes ganglionnaires. Lille Médical 1968-13,10, 1102-1107.
- 23 - MIZON/& Coll. La polychimiothérapie et la splénectomie dans le traitement de la :maladie de HODGKIN aux stades III et IV. Rev. C.H.U.,⁷²28, 55-58
- 24 - J. BERNARD Progrès dans le traitement de la maladie de HODGKIN - Cah. de Méd. 1972 - 13 - 1029-1039.
- 25 - A propos de la maladie de HODGKIN EMC -1974- 45-2-29/30.

